



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

CAMYL CAROLINY NEVES DE ANDRADE

**PRODUTOS NATURAIS CONTRA O CÂNCER DE PÂNCREAS: UMA
ATUALIZAÇÃO DE 2000 A 2018**

JOÃO PESSOA – PB

2018

CAMYLE CAROLINY NEVES DE ANDRADE

**PRODUTOS NATURAIS CONTRA O CÂNCER DE PÂNCREAS: UMA
ATUALIZAÇÃO DE 2000 A 2018**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do curso
de Farmácia do Centro de Ciências
da Saúde da Universidade Federal da
Paraíba (UFPB), Campus I, como
parte dos requisitos para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Profa. Dra. MARIANNA VIEIRA SOBRAL

ORIENTADORA

**JOÃO PESSOA - PB
2018**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A553p Andrade, Camyla Caroliny Neves de.

Produtos naturais contra o câncer de pâncreas: uma
atualização de 2000 a 2018 / Camyla Caroliny Neves de
Andrade. - João Pessoa, 2018.

75 f. : il.

Orientação: Marianna Vieira Sobral.

Monografia (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Atividade antitumoral. 2. Compostos naturais. 3.
Câncer de pâncreas. I. Sobral, Marianna Vieira. II.
Título.

UFPB/BC

CAMYLA CAROLINY NEVES DE ANDRADE

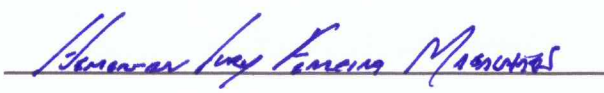
**PRODUTOS NATURAIS CONTRA O CÂNCER DE PÂNCREAS: UMA
ATUALIZAÇÃO DE 2000 A 2018**

APROVADA EM: 26 de Outubro de 2018

BANCA EXAMINADORA


Profª. Drª. Marianna Vieira Sobral

Orientadora


Prof. Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães
Examinador Interno


Profª. Drª. Daiene Martins Beltrão
Examinadora Externa

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por ter me dado forças, ter me ajudado nos momentos difíceis, ter me renovado a cada dia, por ser sempre fiel, mesmo quando eu não sou. Tenho plena certeza de que sem Ele eu não teria conseguido, eu não estaria aqui;

À minha família, **meu pai, minha mãe e meu irmão**, os quais me apoiaram durante esses cinco anos de curso, me deram força e incentivo para continuar, por entenderem meus momentos de estresse, meus momentos de apertado, mas que sempre estavam ao meu lado para dizer que tudo ia ficar bem;

Aos meus amigos que fiz ao longo desses anos, os quais caminharam junto ao meu lado, passando pelos apertos, pelas alegrias e por todas as situações que o curso de Farmácia nos fez vivenciar, em especial, **Ada, Jociano, João e Ramon**, meu muito obrigada;

À minha orientadora, **Profa. Dra. Marianna Vieira Sobral**, que me deu a oportunidade de iniciar minhas atividades na área da pesquisa científica. Que aceitou essa responsabilidade, que confiou em mim, agradeço por seus conhecimentos, por sua orientação, você é um exemplo de pessoa e professora a ser seguido;

A todos que fazem parte da família ONCOFAR, **Rafael, Ana Luiza, Francisco, Ana Luisa, Daiana, Sâmia, Thais, Valgrícia, Tati Mota, Taty Kelvia, Vivianne, Renata e Ana Paula**, que me receberam nesse final de graduação, e aprendi muito com todos vocês, meu muito obrigada;

Ao **PET-Farmácia**, na pessoa da Profa. **Dra. Leônia Maria Batista**, que não podia deixar de agradecer, visto que, passei metade da minha vida acadêmica fazendo parte dessa família. Agradeço imensamente por me fazer buscar sempre o melhor, por me ensinar que o céu é o limite, e por todos os ensinamentos que levarei para vida toda;

Aos meus amigos do PET e do Laboratório de Oncofarmacologia (ONCOFAR), pelos momentos divertidos e de aprendizado, em especial, **Catarina, Gabriel, Wênia, Isabelle, Rafael, Francisco, Ana Luiza e Ana Luísa**;

Aos professores doutores **Hemerson Iury Ferreira Magalhães** e **Daiene Martins Beltrão** por aceitarem o convite de participar da avaliação desse trabalho colaborando para o aperfeiçoamento do produto final.

À Universidade Federal da Paraíba pelo suporte e apoio acadêmico;

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

MUITO OBRIGADA!

Camyla Caroliny Neves de Andrade

*“Mas os que esperam no Senhor
renovam as suas forças, sobem com
asas como águias, correm e não se
cansam, caminham e não se fatigam”
(Isaías 40.31)*

*“Não to mandei eu? Sê forte e corajoso;
não temas, nem te espantes, porque o
Senhor, teu Deus, é contigo por onde
quer que andares” (Josué 1.9)*

*“Tudo tem o seu tempo determinado, e
há tempo para todo propósito debaixo do
céu” (Eclesiastes 3.1)*

ANDRADE, C. C. N. **Produtos naturais contra o câncer de pâncreas: uma atualização de 2000 a 2018**. 2018. 75f. Trabalho de Conclusão de Curso / Farmácia / UFPB, João Pessoa.

RESUMO

O câncer é uma doença multifatorial, com uma heterogeneidade marcante devido a mudanças genéticas, epigenéticas e transcricionais envolvendo uma infinidade de genes e proteínas. É também um termo coletivo utilizado para descrever um grupo de diferentes doenças que se caracterizam pela perda de controle do crescimento e divisão celular. O câncer de pâncreas é uma doença altamente letal, considerado um dos tumores mais mortais e mórbidos entre os tumores sólidos. Mundialmente, é responsável por mais de 330.000 mortes por ano, sendo considerada a quarta causa mais comum de morte por câncer. O tratamento do câncer de pâncreas baseia-se, primeiramente, na ressecção cirúrgica, pois fornece a melhor chance de cura, bem como, no tratamento medicamentoso, o qual inclui a terapia de primeira linha com o FOLFIRINOX, e a terapia com a gencitabina como agente único ou em combinação com outros agentes antineoplásicos. Os produtos naturais, derivados de organismos marinhos, microrganismos e, sobretudo, de plantas, têm exercido um papel importante no desenvolvimento de múltiplos agentes antineoplásicos, oferecendo não apenas melhorias seletivas contra as células tumorais em comparação com as células normais, mas também fornecendo moléculas modelo para a concepção e desenvolvimento de novas drogas. Sendo assim, são considerados as maiores fontes de substâncias ativas de utilização na terapêutica devido à grande diversidade estrutural de metabólitos produzidos. O objetivo deste trabalho foi revisar as substâncias de origem natural com potencial antitumoral contra o câncer de pâncreas. A atividade antitumoral dos compostos naturais frente células tumorais pancreáticas foram pesquisadas utilizando o banco de dados da Universidade de Illinois em Chicago, NAPRALET (*Acronym for Natural Products ALERT*), bem como, PubMed e ScienceDirect. Os dados foram obtidos a partir do ano 2000 até 2018. Foi possível listar 138 substâncias de origem natural investigadas contra células de câncer de pâncreas. Das 138 substâncias, 90% mostraram alguma atividade frente às células pancreáticas testadas (4% foram fracamente ativas, 29% foram fortemente ativas e 67% foram consideradas ativas), enquanto 10% não apresentaram atividade. Os terpenos foram a classe de substâncias mais citada, e a metodologia experimental mais citada foi o ensaio de redução do brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2, 5-difenil-2H-tetrazólio (MTT). A linhagem celular mais utilizada foi a PANC-1 que é uma linhagem humana de carcinoma epiteloide, e o mecanismo de ação envolvido nos efeitos antitumorais mais citado foi o de indução de apoptose. Portanto, foi possível listar diversos compostos naturais nesta revisão, os quais apresentaram resultados promissores contra células tumorais pancreáticas.

Palavras-chave: Atividade antitumoral, Citotoxicidade, Compostos naturais e Câncer de pâncreas.

ANDRADE, C. C. N. **Produtos naturais contra o câncer de pâncreas: uma atualização de 2000 a 2018.** 2018. 75f. Trabalho de Conclusão de Curso / Farmácia / UFPB, João Pessoa.

ABSTRACT

Cancer is a multifactorial disease with marked heterogeneity due to genetic, epigenetic and transcriptional changes involving a multitude of genes and proteins. It is also a collective term used to describe a group of different diseases that are characterized by loss of growth control and cell division. Pancreatic cancer is a highly lethal disease, considered one of the most deadly and morbid tumors among solid tumors. Worldwide, it is responsible for more than 330,000 deaths per year and is considered the fourth most common cause of cancer death. The treatment of pancreatic cancer is based primarily on surgical resection, as it provides the best chance of cure, as well as drug therapy, which includes first-line therapy with FOLFIRINOX, and therapy with gemcitabine as agent alone or in combination with other antineoplastic agents. Natural products derived from marine organisms, microorganisms and, above all, plants have played an important role in the development of multiple antineoplastic agents, offering not only selective enhancements against tumor cells as compared to normal cells but also providing model molecules for the design and development of new drugs. Thus, they are considered the major sources of active substances used in therapeutics due to the great structural diversity of metabolites produced. The objective of this work was to review substances of natural origin with antitumor potential against pancreatic cancer. The antitumor activity of the natural compounds against pancreatic tumor cells were investigated using the University of Illinois in Chicago database, NAPRALET (Acronym for Natural Products ALERT), as well as PubMed and ScienceDirect. The data were obtained from the year 2000 to 2018. It was possible to list 138 naturally occurring substances investigated against pancreatic cancer cells. Of the 138 substances, 90% showed some activity against the pancreatic cells tested (4% were weakly active, 29% were strongly active and 67% were considered active), while 10% showed no activity. Terpenes were the most cited class of substances, and the most cited experimental methodology was the reduction test of 3- (4,5-dimethyl-2-thiazolyl) -2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) . The most widely used cell line was PANC-1, which is a human lineage of epithelioid carcinoma, and the mechanism of action involved in the most cited antitumor effects was that of apoptosis induction. Therefore, it was possible to list several natural compounds in this review, which presented promising results against pancreatic tumor cells.

Keywords: Antitumor activity, Cytotoxicity, Natural compounds and Pancreatic cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Etapas da carcinogênese.....	19
Figura 2.	Características biológicas do câncer.....	21
Figura 3.	Tipos de câncer mais incidentes na população brasileira estimados para 2018-2019, exceto câncer de pele não melanoma.....	22
Figura 4.	Esquema das alterações morfológicas que ocorrem nos níveis celular e tecidual durante a progressão PanIN → ACDP.....	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Classificação das neoplasias pancreáticas epiteliais.....	29
Quadro 2.	Alterações genéticas comuns e seus papéis no ACDP.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Compostos naturais com potencial antitumoral contra o câncer de pâncreas.....	39
------------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	5-fluorouracil
ACDP	Adenocarcinoma ductal pancreático
ACG	Acetogenina
AKT	Proteína cinase B
AM	Anticorpos monoclonais
ATP	Adenosina trifosfato
BxPC3	<i>Human pancreatic cancer cell line</i>
cAMP	Monofosfato de adenosina cíclico
CDK	Cinase ciclina-dependentes
CEP	Células estreladas pancreáticas
CP	Câncer de pâncreas
CPF	Câncer pancreático familiar
CPT	Camptotecina
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EMT	Transição epitelial-mesenquimal
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FAD	<i>Flavin adenine dinucleotide</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IARC	Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
IC50	Concentração que inibe 50% das células
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITQ	Inibidores tirosina quinase
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
MAD	Metaplasia ancinar-ductal
MiaPaCa-2	<i>Human pancreatic carcinoma</i>
MTS	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)- 2H-tetrazólio

MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetililiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazólio
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAPRALET	<i>(Natural products alert)</i>
NCI	Instituto Nacional do Câncer
nd	Não determinado
NIPM	Neoplasias mucinosas papilares intraductais
NMHC	<i>N-methylhemeanthidine chloride</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PANC-1	<i>Human pancreatic carcinoma</i>
PanIN	Neoplasia intraepitelial pancreática
PARP	Poli (ADP-ribose) polimerase
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
RNA	Ácido ribonucleico
SCF	Fator de células tronco
SPN	Neoplasia pseudopapilar sólida do pâncreas
TCA	Transferência celular adotiva
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta
THF	Tetrahidrofuranos
THP	Tetrahidropiranos
TP53	Transformation-related protein 53
TPM	Transição de permeabilidade da membrana mitocondrial
TSN	Toosendanina
UV	Ultravioleta
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
WST-8	Sal monossódico de 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4- dissulfofenil)-2H- tetrazólio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 Aspectos gerais do câncer.....	18
2.2 Câncer de pâncreas.....	26
2.3 Produtos Naturais no tratamento do câncer.....	34
3 OBJETIVOS.....	37
4 METODOLOGIA	38
5 RESULTADOS.....	39
6 DISCUSSÃO.....	53
7 CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS	65

1 INTRODUÇÃO

O câncer tem sido um importante problema de saúde em todo o mundo, e atinge milhares de pessoas a cada ano, sendo considerada a segunda causa de mortes na população (XIAO et al., 2018). É uma doença de várias etapas, que apresenta acúmulo progressivo de mutações genéticas nas células que alteram os processos de proliferação, diferenciação e morte celular (THORLEY; TETLEY, 2013). Dessa forma, o câncer é caracterizado pela proliferação celular sustentada, resistência à morte celular, indução de angiogênese, estímulos para invasão e metástase (HANAHA; WEINBERG, 2011; SINGH, 2013).

Em 2012, segundo a estimativa mundial, ocorreram 14,1 milhões de novos casos de câncer e cerca de 8,2 milhões de óbitos. Essas taxas devem atingir alarmantes 22 milhões de novos casos e causar 13 milhões de mortes por ano, nas próximas duas décadas (AGUIAR JR.; STOCK; LOPES JR., 2016; INCA, 2018). Isso induzirá um maior custo econômico em escala global devido à expectativa de vida e perda de produtividade. É esperado que o câncer ultrapasse as doenças cardiovasculares como a principal causa de morte no mundo (KTISTAKIS, 2017; RUSSO; RUSSO, 2018).

O câncer de pâncreas (CP) merece destaque dentre os diversos tipos de cânceres, devido à proximidade entre sua incidência e sua mortalidade (LEE; NIKFARJAM; HE, 2018). Em termos de população mundial, a incidência de câncer de pâncreas é baixa, com risco cumulativo de 1% ao longo da vida, não sendo recomendado rastreamento dessa doença pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Entretanto, apesar de não estar entre os dez principais tipos de câncer no Brasil, ele se apresenta como a oitava causa de morte por câncer no mundo (SOLDAN, 2017).

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) consiste em mais de 95% dos casos de CP, e tem uma sobrevida de cinco anos, podendo diminuir a depender do estágio em que o câncer é diagnosticado. A maioria dos indivíduos com câncer de pâncreas é assintomático, até evoluir para um estágio localmente avançado ou metastático da doença (SOLDAN, 2017; KAMISAWA et al., 2016; LEE; NIKFARJAM; HE, 2018).

Terapias padronizadas, envolvendo intervenções cirúrgicas, radioterapia e quimioterapia são várias vezes ineficientes na cura da doença, e mesmo que

nos últimos anos grandes avanços científicos tenham acontecido em relação ao entendimento do câncer como um todo, sua terapia ainda é um desafio (GAO et al., 2014; SAFARZADEH et al., 2014).

A quimioterapia para o câncer é baseada no uso de moléculas citotóxicas que têm a capacidade própria de afetar também as células normais, causando graves efeitos colaterais que prejudicam a qualidade de vida dos indivíduos (BROWN et al., 2015; SOUHO et al., 2018). Dessa forma, os estudos no campo das pesquisas científicas têm sido cada vez mais concentrados para o desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos, com o objetivo de reduzir a toxicidade e o desenvolvimento de resistência ao tratamento, além de reduzir sintomas comuns e desconfortantes sofridos pelos pacientes oncológicos (CALIXTO-CAMPOS et al., 2013; SAFARZADEH et al., 2014).

Nesse contexto, os produtos naturais têm sido considerados mais vantajosos, visto que, o Brasil possui a maior biodiversidade vegetal do mundo, estimada em cerca de 20% do número total de espécies do planeta. Porém, apenas cerca de 10% dessa biodiversidade foi estudada, existindo então, muitas espécies que ainda não foram investigadas e que podem levar ao isolamento de substâncias com grande diversidade química e potencial farmacológico (CALIXTO, 2003). Dos fármacos antineoplásicos em utilização na prática clínica, cerca de 60% teve origem natural a partir de plantas, organismos marinhos ou microrganismos (CRAGG et al., 2005; MARQUES, 2016).

Diante disso, torna-se importante a realização de um estudo que reúna composto naturais com potencial atividade contra o câncer de pâncreas, bem como, os modelos experimentais, as linhagens celulares e os mecanismos de ação envolvidos, com o objetivo de fornecer um banco de dados que facilite a continuidade das pesquisas de candidatos a fármacos antineoplásicos de origem natural.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos gerais do câncer

O câncer é uma doença multifatorial com uma heterogeneidade marcante devido a mudanças genéticas, epigenéticas e transcricionais envolvendo uma infinidade de genes e proteínas (GODONE et al., 2018). É também um termo coletivo utilizado para descrever um grupo de diferentes doenças que se caracterizam pela perda de controle do crescimento e divisão celular, induzindo a um tumor primário que invade e destrói os tecidos adjacentes (AVENDÃO et al., 2015).

Podem ser classificados em benignos ou malignos a depender do seu comportamento biológico. Os tumores benignos exibem crescimento lento, possuem cápsulas fibrosas, não são invasivos e as células assemelham-se às células do tecido de origem (OUYANG et al., 2013). São exemplos de tumores benignos, o lipoma que tem origem no tecido gorduroso, o mioma que tem origem no tecido muscular liso e o adenoma que é tumor benigno das glândulas (ISRAEL et al., 2016). Já nos tumores malignos, denominados de câncer, o crescimento é rápido, caracterizado por mitoses anormais e numerosas, apresentam um maior grau de autonomia, são desordenados, infiltrativos (ou seja, com potencial de produzir metástase), têm graus variados de diferenciação e, portanto, guardam pouca semelhança com as células que os originaram (OUYANG et al., 2013; ISRAEL et al., 2016).

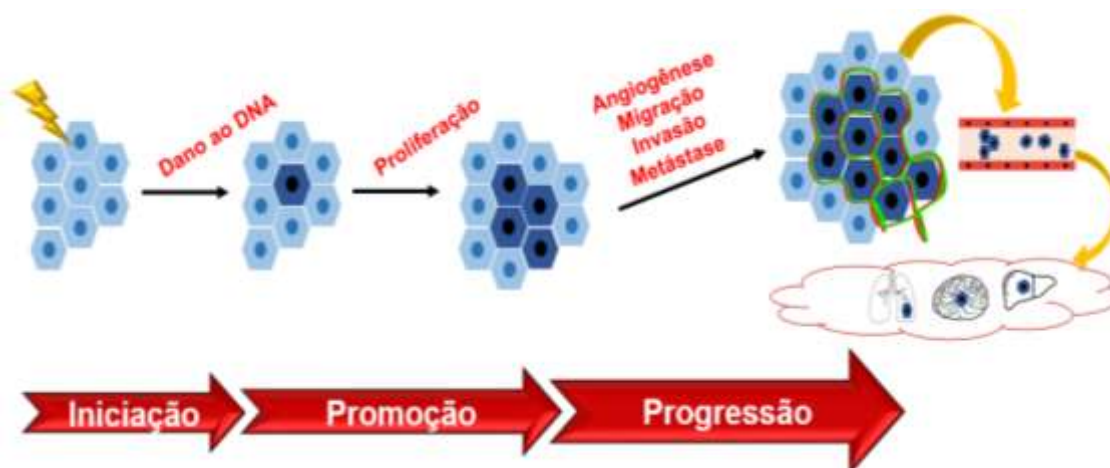
Para que se inicie o câncer, é necessário que ocorra o processo denominado de carcinogênese, que é caracterizado por múltiplas etapas que se iniciam com a transformação de células sadias em células cancerosas, por meio da expressão alterada de oncogenes (genes relacionados com o surgimento de tumores, sejam malignos ou benignos) e fatores de transcrição que estão envolvidos na proliferação, regulação do ciclo celular, apoptose, diferenciação, angiogênese, invasão celular, como também, metástases (COSTA-LOTUFO et al., 2010; CHAFFER; WEINBERG, 2011; HANAHAN; WEINBERG, 2011; SINGH, 2013).

Duas fases podem ser apontadas na carcinogênese. Inicialmente ocorre uma fase preliminar de alterações intracelulares latentes que precedem o

aparecimento de tumores e que, evidentemente, estendem-se durante toda a vida, a exemplo de mudanças em pequena escala nas sequências de DNA, como mutações pontuais; aberrações cromossômicas em escala maior, como translocações, deleções e amplificações; e alterações que afetam a estrutura da cromatina e estão associadas ao controle epigenético disfuncional, como a metilação aberrante do DNA ou a acetilação das histonas. Ou seja, a primeira fase é caracterizada por acúmulo de alterações no genoma, os quais, passo a passo, causam transformações na célula. A fase seguinte é caracterizada pelo aparecimento de sintomas clínicos evidentes de crescimento do tumor (SINGH, 2013; LIN et al., 2015; AVENDÃO et al., 2015).

A carcinogênese é reconhecida como um processo de múltiplos passos, que se constituem em três diferentes estágios: iniciação, promoção e progressão (Figura 1) (VINCENT; GATENBY, 2008). A iniciação compreende a alteração ou a mutação de genes que ocorre de forma espontânea ou induzida por exposição a um agente carcinogênico. As alterações genéticas podem resultar em desregulação de vias de sinalização bioquímica associadas com a proliferação celular, sobrevivência, diferenciação e morte celular (SIDDIQUI et al., 2015).

Figura 1. Etapas da carcinogênese.



A fase de promoção é considerada um processo um tanto longo e reversível, em que as células neoplásicas se proliferam ativamente e acumulam-se. Nesta fase, as vias intrínsecas impulsionadas pela ativação de proto-oncogenes tanto em células pré-neoplásicas quanto em células neoplásicas recrutam células inflamatórias que acabam acelerando a fase de promoção e progressão tumoral (SMITH et al., 2016).

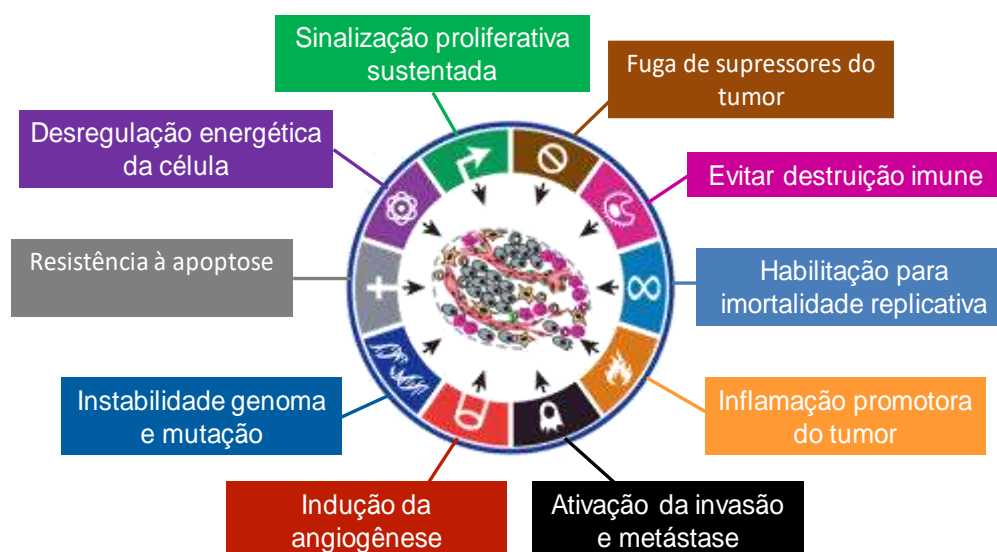
A progressão é a fase entre uma lesão pré-maligna e o desenvolvimento de câncer invasivo, é a fase final da transformação neoplásica, onde ocorrem alterações genéticas e fenotípicas, e a hiperproliferação celular. Isto envolve um aumento rápido no tamanho do tumor, no qual as células podem sofrer novas mutações gerando o potencial invasivo e metastático. A metástase envolve a propagação das células tumorais do local primário para outras partes do corpo por meio da corrente sanguínea ou do sistema linfático (SIDDIQUI et al., 2015; MÜLLER-COAN et al., 2018).

Esse processo de carcinogênese, em todas as suas etapas, é marcado principalmente por ativação de proto-oncogenes, que passam a assumir o papel de oncogenes (por exemplo, KRAS), e por perda de função em genes supressores de tumor (por exemplo, TP53), o que, em conjunto, conferem às células cancerosas uma capacidade de autorrenovação aumentada que as ajuda a superar as células vizinhas, contribuindo assim para o início do tumor (ZHAO et al., 2018).

Além de células cancerosas, os tumores apresentam outro universo de complexidade: eles contêm um conjunto de recrutados, células saudáveis que cooperam para a aquisição de traços marcantes, criando o microambiente do tumor (do inglês: *Tumor Microenvironment, TME*) (CANDIDO; HAGEMANN, 2013; COUSSENS et al., 2013). Entre estas células podem ser citadas células endoteliais, fibroblastos associados ao tumor, pericitos, e células inflamatórias do sistema imune, tais como macrófagos, neutrófilos e linfócitos (HANAHA; WEINBERG, 2011).

O câncer apresenta diversas características específicas associadas a seu desenvolvimento e a sua manutenção, essas características constituem um princípio organizador para a racionalização da complexidade da doença neoplásica, e são as seguintes: sinalização proliferativa sustentada, não responsividade a sinais supressores de crescimento, resistência à morte celular programada, imortalidade replicativa, reprogramação do metabolismo energético, evasão da destruição pelo sistema imune, ativação de invasão e metástase e indução de angiogênese (HANAHA; WEINBERG, 2011; PICKUP, 2014; MARTINEZ; CABRAL; RUIZ, 2016). Subjacente a estas características está a instabilidade genômica, que se configura como uma característica das células cancerígenas (Figura 2).

Figura 2. Características biológicas do câncer





Fonte: Adaptado de HANAHAN; WEINBERG, 2011

O câncer é um dos problemas de saúde mais graves do mundo, e representa uma das causas mais comuns para a alta morbimortalidade, ao lado das doenças cardiovasculares (BRINDHA et al., 2016). Sua incidência é fortemente afetada por aspectos demográficos, como o envelhecimento da população, hábitos de alimentação e, especialmente, fatores ambientais como incidência de raios ultra-violeta (UV) (MATSUO et al., 2010). Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer causa mais de 8,9 milhões de mortes todos os anos (FITZMAURICE et al., 2018). Mais de 17,2 milhões de novos casos são diagnosticados a cada ano, o que afeta a vida de muitas famílias (FOROUZANFAR et al., 2016; FITZMAURICE et al., 2018; SOUHO et al., 2018).

Estima-se que até 2035, surjam mais de 1,5 milhões de novos casos de câncer na América do Sul (IARC, 2018). Para o biênio 2018-2019, a estimativa no Brasil é que ocorram cerca de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Exceto pelo câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), surgirão 420 mil casos novos de câncer (Figura 3) (INCA, 2018). Estima-se que em 2030 a quantidade de novos casos de câncer será de 21,4 milhões, tendo 13,2 milhões de mortes relacionadas, devido ao envelhecimento da população (MARQUES; LOPES, 2015).

Figura 3. Tipos de câncer mais incidentes na população brasileira estimados para 2018-2019, exceto câncer de pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2018

À exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais incidentes em homens serão (para o biênio 2018-2019) próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) figurarão entre os principais (Figura 3) (INCA, 2018). Em média os homens possuem 77% mais chances de desenvolver câncer quando comparado às mulheres, e a possibilidade de um homem morrer de câncer é 85% maior do que entre as mulheres. Não existe causa biológica, isso acontece devido à maior exposição dos homens aos fatores de risco da doença, como tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, obesidade, dieta desequilibrada e sedentarismo (JEIHOONI; DINDARLOO; HARSINI, 2018; INCA, 2018).

O diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso do tratamento do câncer. O desenvolvimento tumoral é acompanhado por alterações genéticas e proteicas, muitas vezes essas células alteradas só podem ser detectadas no sangue quando já estão em altas concentrações. Dificilmente, essas células são diagnosticadas precocemente por meio dos métodos de imagem atualmente disponíveis, os quais incluem radiografia simples, ultrassonografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética, o que dificulta uma intervenção precoce no câncer (KAUR; SHARMA, 2015; COSTA; SILVA, 2017). Entretanto, essas alterações celulares podem atuar como biomarcadores específicos. Os biomarcadores de câncer são provavelmente uma das ferramentas mais importantes para a detecção precoce do câncer. Geralmente, o câncer é

diagnosticado pelas técnicas como hibridização de solução, ELISA e PCR (KAUR; SHARMA, 2015).

Diversos biomarcadores genéticos, epigenéticos, proteômicos, glicêmicos e de imagem são utilizados atualmente para diagnóstico de câncer e monitoramento terapêutico, incluindo AFP (câncer de fígado), Bcr-Abl (leucemia mielóide crônica), BRCA1/BRCA2 (câncer de mama/ovário), BRAF V600E (melanoma/câncer colorretal), CA-125 (câncer de ovário), CA19-9 (câncer de pâncreas), CEA (câncer colorretal), EGFR (carcinoma de pulmão de não pequenas células), HER-2 (câncer de mama), KIT (tumor estromal gastrointestinal), PSA (câncer de próstata) e S100 (melanoma) (AVENDAÑO; MENÉNDEZ, 2015).

Levando em consideração as diversidades do câncer, muitas são as abordagens que podem ser realizadas para o seu tratamento. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (NCI) dos Estados Unidos, podem ser utilizadas quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, cirurgia, transplante de medula óssea, terapia fotodinâmica, terapia alvo, entre outros, para o tratamento da doença (SAFARZADEH; SHOTORBANI; BARADARAN, 2014; BELTRÃO, 2016). O tratamento da maioria dos casos de câncer consiste na combinação de diferentes técnicas como, por exemplo, cirurgia e quimioterapia (BRANDÃO et al., 2010). É necessário conhecer o estágio da progressão do câncer de cada indivíduo para que seja determinada qual abordagem é a mais adequada (PRABHU; DEVARAJ, 2017).

A quimioterapia é o tratamento mais utilizado, sendo realizado em cerca de 60-70% dos casos, no entanto, às vezes só é considerado após cirurgias ou para auxiliar na remoção do tumor (KALIKS et al., 2017). A quimioterapia do câncer constitui-se no uso de moléculas citotóxicas que possuem a capacidade de eliminar as células de rápido crescimento, com o intuito de destruir, controlar ou impedir o crescimento das células cancerígenas. Entretanto, ela atinge as células saudáveis que também possuem uma rápida proliferação, dentre estas, as células capilares, células gastrointestinais, células sanguíneas e células do sistema imunológico, causando diversos efeitos colaterais que reduzem a qualidade de vida dos indivíduos (BRANDÃO et al., 2010; BROWN; SANDHU; HERRMANN, 2015; SOUHO et al., 2018).

Os compostos utilizados na quimioterapia apresentam elevada variação em sua estrutura e mecanismo de ação. Dentre estes podem ser citados: **os agentes alquilantes** que interferem na integridade e na função do DNA, induzindo a morte celular nos tecidos de proliferação rápida, tais como as mostardas nitrogenadas (a exemplo da ciclofosfamida), e os complexos de coordenação de platina (como a cisplatina); **agentes antimetabólitos** que bloqueiam a síntese de DNA, agindo na fase S do ciclo celular, como por exemplo, o análogo do ácido fólico (metotrexato) e o análogo da pirimidina (5-fluorouracil); **produtos naturais** como os agentes que promovem lesão nos microtúbulos interferindo na mitose, tais como os alcaloides da vinca (vinblastina e vincristina), e os agentes que se ligam ao DNA inibindo a síntese do ácido nucléico (como o antibiótico doxorubicina) (TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013).

São utilizados também os **hormônios e antagonistas** que bloqueiam o eixo estimulador criado por reservatórios sistêmicos de androgênios e estrogênios, inibindo a produção de hormônios ou a ligação a seus receptores e, por fim, bloqueiam a complexa expressão de genes que promovem o crescimento e a sobrevivência de tumores, como os glicocorticoides (prednisona) e antiestrogênicos (tamoxifeno) (HAUSHEER, 2016).

Abordagens terapêuticas conduzidas com anticorpos monoclonais ou inibidores de tirosina quinase são opções mais seletivas para as células tumorais, denominadas **terapia alvo**, pois demonstram um mecanismo de ação com alta especificidade pelas células tumorais e poucos efeitos colaterais, tendo como alvos, por exemplo, receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR, HER-1/ErbB1) (PRABHU; DEVARAJ, 2017). Entretanto, mesmo possuindo o mesmo objetivo final, essas duas classes de fármacos possuem mecanismos moleculares e perfil clínico diferentes. Os anticorpos monoclonais (mAb) são geralmente direcionados ao domínio externo dos receptores ou ao ligante, bloqueando a ligação ligante-receptor, enquanto que os inibidores tirosina quinase (ITQ) impedem a fosforilação do domínio intracelular tirosina-quinase, uma vez que competem pelo sítio de ligação do ATP. Os principais fatores de crescimento envolvidos com o câncer, os quais representam alvos terapêuticos importantes na terapia alvo são: fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento derivado de

plaquetas (PDGF), fator de células tronco (SCF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), entre outros (LEITE et al., 2012).

A **imunoterapia** é uma das mais novas alternativas terapêuticas que está revolucionando o desenvolvimento de novos fármacos, estimulando a resposta imune do indivíduo para destruir células tumorais (MORGADO-CARRASCO; FERRANDIZ, 2017). A imunoterapia tem como objetivo aumentar a ação e eficácia do sistema imunitário, de modo, que este seja capaz de detectar e eliminar as células tumorais. Atualmente a imunoterapia abrange três campos: os inibidores do checkpoint; as vacinas; e a transferência celular adotiva (TCA) (BATISTA, 2016).

A imunoterapia pode ser classificada a depender das substâncias utilizadas e dos seus mecanismos de ação, em imunoterapia ativa e passiva. A imunoterapia ativa ainda se subdivide em dois tipos: específica e inespecífica. Na imunoterapia ativa inespecífica são utilizadas substâncias estimulantes e restauradoras da função imunológica (BCG e derivados Levamisole, Isoprinosina, *Corynebacterium parvum*), ao passo que na imunoterapia específica as vacinas de células tumorais são administradas com o objetivo de aumentar a resistência ao crescimento tumoral (vacinas e soros produzidos a partir de culturas de células tumorais coletadas do próprio paciente (imunoterapia autóloga) ou de outro paciente com neoplasia semelhante (imunoterapia heteróloga)). Na imunoterapia passiva são administrados anticorpos antitumorais ou células mononucleares exógenas com a finalidade de proporcionar a capacidade imunológica de combate à doença (DAY et al., 2017; ESCUÍN, 2017; OCHOA et al., 2017).

Ainda que apresentem diversos benefícios em relação à terapia citotóxica, a terapia alvo, hormonioterapia e imunoterapia, também possuem deficiências, inclusive seu uso limitado para alguns tipos específicos de câncer, assim como, efeitos indesejáveis associados ao tratamento (BOIN et al., 2016).

Diversas pesquisas concentraram-se na procura de possíveis medidas terapêuticas para o câncer. Um dos principais desafios enfrentados no uso da quimioterapia para o câncer é o desenvolvimento de resistência aos medicamentos em pacientes após tratamento prolongado. Várias alterações celulares e moleculares, como alterações na eficiência de reparo do DNA, na capacidade de indução de apoptose, na distribuição do fármaco e seu

metabolismo, têm contribuído para a resistência adquirida a drogas em células cancerígenas (SINGH et al., 2015). Assim, o desenvolvimento de abordagens eficazes para prevenção, diagnóstico e terapia do câncer é atualmente o foco de muitas equipes de pesquisa e clínicos em todo o mundo (SOUHO et al., 2018).

2.2 Câncer de pâncreas

Dentre os inúmeros tipos de neoplasias, o câncer de pâncreas assume destaque, pois, apesar de não ser um dos mais incidentes, é uma doença altamente letal, sendo um dos tumores mais mortais e mórbidos entre os tumores sólidos. É conhecido pela invasão local, disseminação precoce para linfonodos regionais e disseminação vascular para locais distantes. Está associado a um prognóstico muito ruim, em que a taxa de mortalidade é muito próxima à taxa de incidência da doença (KAMISAWA et al., 2016; WOLFF et al., 2017). Mundialmente, o câncer de pâncreas é responsável por mais de 330.000 mortes anualmente, sendo considerada a quarta causa mais comum de morte por câncer nas sociedades ocidentais, e, está projetada para ser a segunda causa principal dentro de uma década (WADDELL et al., 2015; WOLFF et al., 2017). Além disso, possui uma taxa de sobrevivência global de cinco anos que permaneceu abaixo de 5% por mais de 45 anos (BAILEY et al., 2016; COOPERMAN et al., 2018).

A baixa taxa de sobrevivência é atribuída a vários fatores, dos quais talvez o mais importante seja o estágio tardio em que a maioria dos indivíduos são diagnosticados. A maioria das pessoas com câncer de pâncreas é assintomática até a doença evoluir para um estágio avançado (KAMISAWA et al., 2016). A incidência de câncer de pâncreas apresenta certa diferença entre os gêneros, sendo a incidência 50% maior em homens do que em mulheres. O câncer de pâncreas é uma doença mais incidente em adultos e idosos, com a maioria dos casos ocorrendo em indivíduos entre 60 e 80 anos de idade. Cerca de 10% dos casos de câncer de pâncreas têm uma causa familiar e a história familiar de câncer de pâncreas aumenta substancialmente o risco individual de desenvolver a doença (KAMISAWA et al., 2016).

A cirurgia fornece a melhor chance de cura, entretanto, a grande maioria das pessoas apresenta a doença avançada no momento do diagnóstico e não é

passível de ressecção cirúrgica. Mesmo em indivíduos que se submetem à ressecção, em 80% dos casos ocorrem a recidiva e morrem devido à doença (CHANG; GRIMMOND; BIANKIN, 2014; WADDELL et al., 2015; WOLFF et al., 2017).

Nas últimas três décadas, a terapia medicamentosa padrão para o câncer de pâncreas foram com o fármaco fluoropirimidina 5-fluorouracil (5-FU) e o fármaco gencitabina (STAN; SINGH; BRAND, 2010). 5-FU foi o primeiro medicamento amplamente utilizado para tratar o câncer de pâncreas avançado, entretanto, as taxas de sucesso de 5-FU foram menores que 20%. A gencitabina, que ainda é amplamente aceita como a droga padrão-ouro prescrita para pacientes que sofrem de câncer pancreático localmente avançado (estágio II ou estágio III) ou metastático (estágio IV), é um análogo do nucleotídeo pirimidina desoxicitidina (YING; ZHU; LIU, 2012).

Então, as alternativas atuais de tratamento para o câncer pancreático avançado incluem gencitabina, como agente único ou em combinação com outros agentes quimioterápicos. Infelizmente, a maioria dos pacientes com câncer pancreático localmente avançado e metastático não se beneficiam seguramente apenas com a monoterapia da gencitabina (YUE et al., 2017).

Muitos ensaios clínicos têm sido realizados para determinar a terapia ideal utilizando gencitabina em combinação com diversos agentes quimioterápicos como 5-FU, capecitabina, pemetrexed, inibidores da topoisomerase, inibidores de tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), erlotinib, bevacizumab, irinotecan, exatecan, compostos de platina (cisplatina e oxaliplatina) e taxanos (paclitaxel e docetaxel). No entanto, nenhum deles demonstrou ser mais eficaz, em comparação com gencitabina como agente único para o tratamento do câncer de pâncreas (AKINLEYE et al., 2015; YUE et al., 2017).

Em 2005, um regime de quatro drogas (gencitabina, 5-fluorouracil, epirubicina e cisplatina) mostrou melhorar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global dos pacientes com câncer de pâncreas, em comparação com o agente único gencitabina (AKINLEYE et al., 2015). Em 2011, um novo regime de tratamento, FOLFIRINOX (uma combinação de 5-FU, leucovorina/ácido folínico, oxaliplatina e irinotecano) apresentou resultados de sobrevida superior, quando comparado com a monoterapia de gencitabina, dessa forma, o FOLFIRINOX foi

incluído como terapia de primeira linha para os pacientes com câncer pancreático (SINGH, 2015; YUE et al., 2017).

As terapias sistêmicas são em grande parte ineficazes, adicionando melhorias não tão expressivas de, no máximo, alguns meses em pacientes não selecionados para ressecção cirúrgica, no entanto, respostas significativas são às vezes observadas em subgrupos. Consequentemente, há uma necessidade urgente de desenvolver estratégias de detecção precoce, métodos para melhor selecionar pacientes para terapias atuais e novas abordagens terapêuticas (CHANG; GRIMMOND; BIANKIN, 2014; WADDELL et al., 2015; WOLFF et al., 2017).

Fatores de risco estabelecidos para o câncer pancreático constituem influências ambientais e herdadas e, incluem idade; grupo sanguíneo ABO; tabagismo, sendo o tabagismo e, em menor proporção, o fumo do tabaco ao ar livre, o primeiro fator para desenvolvimento do câncer de pâncreas; diabetes mellitus (DM), em que meta-análises têm demonstrado associações entre diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 e câncer de pâncreas; obesidade, com a qual a tumorigênese é aumentada pelo excesso de tecido adiposo, possivelmente por meio do mecanismo do metabolismo anormal da glicose. A obesidade [índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m²] está associada a uma taxa 20% - 40% maior de morte por câncer de pâncreas; e história familiar de câncer pancreático (DUCREUX et al., 2015).

Uma predisposição hereditária ao câncer de pâncreas revela-se em três diferentes configurações: 1) síndromes hereditárias de predisposição tumoral, que correspondem a 15% a 20% da carga de doenças hereditárias, como câncer hereditário de ovário, de mama e síndrome de Peutz-Jegher; 2) pancreatite hereditária; e 3) câncer pancreático familiar (CPF) (HUMPHRIS et al., 2014).

A grande maioria (> 80%) dos carcinomas pancreáticos surgem a partir de proliferações epiteliais não-invasivas microscópicas dentro dos ductos pancreáticos, chamadas de neoplasias intraepiteliais pancreáticas, devido a mutações esporádicas. Apenas uma pequena proporção (<10%) é devido a mutações germinativas hereditárias (KAMISAWA et al., 2016; DUCREUX et al., 2015).

As neoplasias pancreáticas são atualmente classificadas de acordo com critérios padronizados de tecido e provável célula de origem e de comportamento

biológico. Desse modo, são diferenciados em tumores epiteliais e mesenquimais, bem como tumores benignos e malignos do pâncreas. Os cânceres exócrinos são divididos em cânceres de células ductais e acinares. O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) representa a forma mais comum de câncer pancreático; portanto, o termo câncer pancreático é frequentemente usado como sinônimo de ACDP na literatura científica. Uma classificação das neoplasias epiteliais pancreáticas com base nos atuais sistemas da OMS para tumores do pâncreas exócrino e endócrino e incorporando à classificação recente de lesões precursoras de ACDP é apresentada na Quadro 1 (ESPOSITO et al., 2018).

Quadro 1. Classificação das neoplasias pancreáticas epiteliais

Neoplasias exócrinas	
	Tipo
Benigno	Cistadenoma de células acinares Cistadenoma seroso Adenoma da glândula pilórica
Pré-maligno	Neoplasia intra-epitelial pancreática grau 3 (PanIN-3)
	Neoplasia mucinosa papilar intraductal
	Neoplasia Tubulopapilar Intraductal Neoplasia cística mucinosa
Maligno	Carcinoma de células acinares Cistadenocarcinoma de células acinares Adenocarcinoma ductal
Neoplasias neuroendócrinas	
	Neoplasia mucinosa papilar intraductal com carcinoma invasivo associado Neoplasia tubulo-papilar intraductal com carcinoma invasivo associado Carcinoma misto acinar / ductal / neuroendócrino Pancreatoblastoma Cystadenocarcioma seroso Neoplasias pseudopapilares sólidas Microadenoma neuroendócrino pancreático Tumor neuroendócrino Carcinoma neuroendócrino (NEC) Célula EC, produtora de serotonina NET (carcinoide) Gastrinoma Glucagonoma Insulinoma Somatostatinaoma VIPoma

Fonte: Adaptado de ESPOSITO et al., 2018

O ACDP é uma neoplasia invasiva formadora de glândula que produz mucina, e que ocasiona uma reação desmoplástica estromal intensa

(KAMISAWA et al., 2016). O ACDP clássico consiste em estruturas tubulares que lembram os ductos pancreáticos e, na maioria dos casos, apresentam um grau moderado de diferenciação (ESPOSITO et al., 2018).

Diversas características histológicas podem auxiliar no diagnóstico do adenocarcinoma ductal do pâncreas: arranjo aleatório das glândulas, pleomorfismo nuclear, lumina glandular incompleta, necrose luminal, glândulas neoplásicas imediatamente adjacentes aos vasos musculares, invasão perineural e invasão linfovascular (KAMISAWA et al., 2016).

A maioria dos ACDPs surge na região da cabeça do pâncreas e exibe um padrão glandular que se assemelha às células epiteliais dos ductos. Estudos clínicos e histológicos identificaram três diferentes tipos de lesões precursoras que levam à ACDP: neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), neoplasia cística mucinosa (NMC) e neoplasias mucinosas papilares intraductais (NIPM) (Figura 4) (POLIREDDY; CHEN, 2016). As células invasivas do ACDP surgem mais comumente de PanINs, enquanto adquirem mutações genéticas específicas à medida que progridem de PanIN-1 para PanIN-3 (VINCENT et al., 2011; GHARIBI; ADAMIAN; KELBER, 2016).

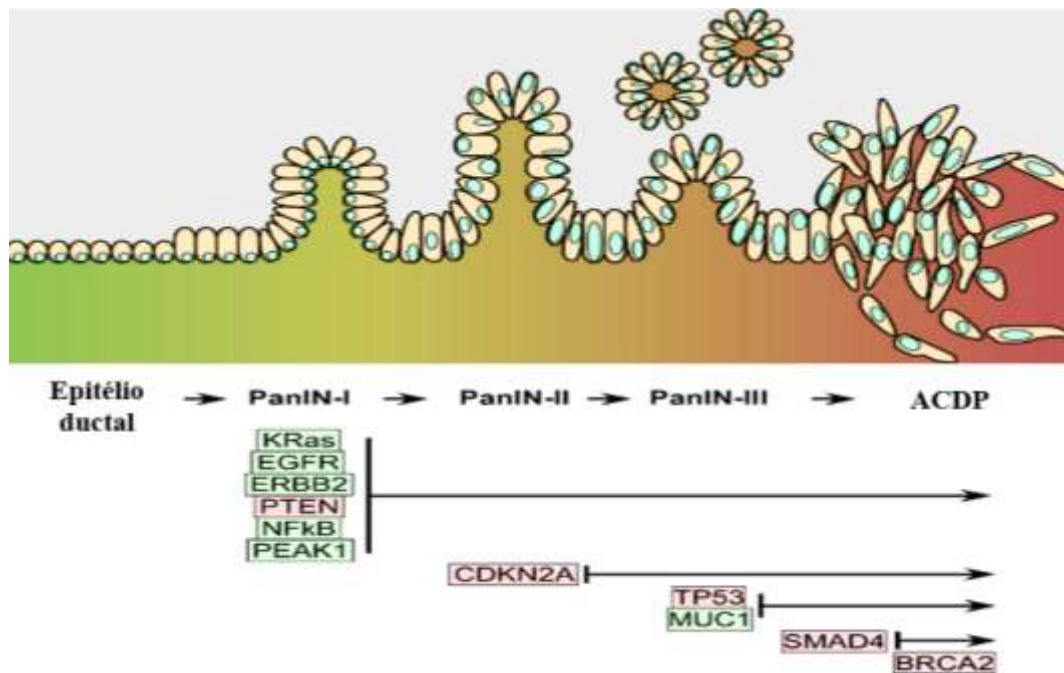


Figura 4. Esquema das alterações morfológicas que ocorrem nos níveis celular e tecidual durante a progressão PanIN → ACDP. Os PanIN-Is são caracterizados por células hiperproliferativas com algumas estruturas papilares. Os PanIN-II são caracterizados pela perda da localização basal do núcleo da célula e atipia nuclear. PanIN-IIIs são caracterizados por atipias nucleares mais pronunciadas e *clusters* de células intraluminais (*in situ*). O ACDP é caracterizado pela perda da membrana basal, invasão celular local e metástase sistêmica. Alterações

genéticas mais comumente associadas aos vários estágios da progressão de PanIN → ACDP. Vermelho indica alterações de perda de função e verde indica mudanças de ganho de função.

Os adenocarcinomas ductais pancreáticos são divididos em três graus, com base em seu grau de diferenciação, em bem, moderadamente e mal diferenciados. No entanto, cerca de metade dos casos apresentam diferenciação heterogênea com componentes de crescimento adicionais (por exemplo, células claras, micropapilares, cribriformes). Tumores bem ou mal diferenciados (G1 ou G3) são relatados em 10% a 30% dos casos (KAMISAWA et al., 2016; ESPOSITO et al., 2018).

A graduação do tumor é realizada de acordo com os critérios da OMS, que levam em consideração a porcentagem de estruturas tubulares (vs. áreas sólidas), produção de mucina, anormalidades nucleares e a taxa mitótica. O ACDP bem e moderadamente diferenciado exibe um estroma desmoplásico característico, consistindo em espirais de fibras de tecido conjuntivo com células mesenquimais, incluindo células estreladas pancreáticas (CEP) e células inflamatórias. O grau histopatológico é um fator prognóstico relevante para o ACDP (ESPOSITO et al., 2018). Os adenocarcinomas ductais tipicamente desencadeiam uma reação estromal intensa que tem sido postulada como uma barreira à quimioterapia (DUCREUX et al., 2015).

Análises genômicas do câncer de pâncreas revelam um complexo cenário mutacional com quatro eventos oncogênicos comuns em genes de câncer bem conhecidos (KRAS, SMAD4 e T β RII), entre outros genes mutados em baixa prevalência. Apesar dessa heterogeneidade, as mutações pontuais oncogênicas de genes individuais agregam-se em vias moleculares centrais, incluindo reparo do dano ao DNA, regulação do ciclo celular, sinalização de TGF- β , regulação da cromatina e orientação axonal. Análises cada vez mais aprofundadas estão revelando eventos biologicamente importantes com significado clínico, incluindo o sequenciamento do genoma completo, que subclassifica o câncer de pâncreas em quatro subtipos com base na frequência e na distribuição da variação estrutural, são eles: escamoso; progenitor pancreático; imunogênico; e exócrino endócrino anormalmente diferenciado (ADEX) (BAILEY et al., 2016).

Quadro 2. Alterações genéticas comuns e seus papéis no ACDP.

Gene	Alteração genética	Papel no ACDP
KRas	Ativando mutação	Um oncogene que promove proliferação, reprogramação metabólica, anti-apoptose, invasão, migração
p53	Inativação	Desregulação nos pontos de controle G1/S/parada G2/M e apoptose devido à sua inativação
p16	Inativação	Desregulação no ponto de controle G1/S por causa de sua inativação
SMAD4/TβRII	Exclusão / exclusão	Os efeitos inibidores do crescimento são desregulados devido à ausência de um dos genes
BRCA2/BRCA1	Inativação/ Inativação	Reparo de DNA danificado e descarte de DNA irreparável é desregulado devido à inativação de um dos genes
Notch2/Notch1	Superexpressão / exclusão	Notch2 regula a progressão do PanIN aumentando a sinalização MYC. A depleção de Notch1 aumenta a proliferação celular.
β-catenin	Ativando mutação	Promove a formação de SPN mediando a expressão genética dirigida pela sinalização Wnt
MUC1	Superexpressão	Aumenta o peso do tumor, induz proliferação, taxas metastáticas e EMT
RAC1	Superexpressão	Induz formação de MAD e progressão de ACDP
LKB1	Inativação	Desregulação do crescimento celular e apoptose que leva à formação de MAD e à progressão da ACDP
Ikk2/ PTEN	Regulação positiva/ desativação	Ikk2 regula a progressão do PanIN induzindo as vias Notch e NF-KB. A depleção de PTEN ativa as vias NF-kB e PI3K/AKT
SRC	Superexpressão	Induz proliferação, invasão e migração que leva à formação de PanIN e à progressão do ACDP
EGFR	Superexpressão	Ativa a via PI3K / AKT e induz a formação de MAD e PanIN
ERBB2	Amplificação/ regulação positiva	A heterodimerização com EGFR aumenta a proliferação, adesão, migração e suprime a apoptose
PEAK1	Superexpressão	Aumenta a migração celular regulando o citoesqueleto e altera a forma celular. Aumenta a proliferação, sobrevivência e motilidade
HIF1α	Superexpressão	Induz angiogênese e eritropoiese através da regulação de genes alvo para aumentar a entrega de oxigênio, leva ao aumento da proliferação e sobrevivência

Fonte: Adaptado de GHARIBI; ADAMIAN; KELBER, 2016

Como o pâncreas é um órgão visceral e os exames de imagem são caros, faz-se necessário a validação de biomarcadores específicos para que o câncer possa ser detectado nos estágios iniciais (GHARIBI; ADAMIAN; KELBER, 2016). O biomarcador mais confiável e mais comumente utilizado para diagnosticar o câncer de pâncreas é o antígeno do carboidrato 19-9 (CA19-9), também conhecido como antígeno sialilado de Lewis. A sensibilidade do CA19-9 alterna entre 69% a 98% e sua especificidade de 46% a 98% (WINGREN; SANDSTROM, 2012).

Como resultado, o CA19-9 não é específico para o câncer de pâncreas e pode produzir resultados falso-positivos, pois é encontrado também em tumores gastrointestinais e hepáticos. Além disso, em 10% da população, o CA19-9 pode estar ausente em pessoas que, genotipicamente, não o podem produzir (WINGREN; SANDSTROM, 2012). Diversos estudos recentes têm sido realizados para identificar novos biomarcadores séricos para esse câncer (HARSHA et al., 2009; NOLEN et al., 2014; SHAW et al., 2014), porém até o presente momento, nenhum avanço científico foi obtido. Sendo assim, é fundamental que novas pesquisas identifiquem novos biomarcadores específicos para o câncer de pâncreas, que possam ser usados para diagnosticá-lo mais cedo (GHARIBI; ADAMIAN; KELBER, 2016).

Detectar o tumor precocemente e quando ele está confinado apenas ao pâncreas (localizado) é o meio mais promissor para aumentar significativamente a sobrevida do paciente, no entanto, apenas 9% dos diagnósticos do ACDP são feitos nesse estágio inicial (HOWLADER et al., 2013). Para outros carcinomas comuns, a identificação do tumor no estágio localizado resulta em taxas de sobrevida em cinco anos de 99% (mama e próstata), 92% (rim), 90% (cólon/reto), 83% (cavidade oral/faringe), 64% (estômago) e 54% (pulmão/brônquio). Ainda assim, a taxa de sobrevivência de cinco anos para o ACDP detectada nesta fase inicial ainda é de apenas 26% (BACHMANN et al., 2006; HOWLADER et al., 2013; GHARIBI; ADAMIAN; KELBER, 2016).

À medida que o ACDP progride para o estágio regional, no qual o câncer maligno invade órgãos/tecidos circundantes e os linfonodos, a taxa de sobrevida em cinco anos para os pacientes diminui para apenas 10%. A detecção do tumor, no entanto, é mais provável (28%). Tal como acontece com todos os cânceres, uma vez que o tumor primário metastatiza para órgãos distantes do sistema circulatório, a probabilidade de sobrevivência diminui significativamente. No caso do ACDP, a taxa de sobrevida em cinco anos para esta doença, uma vez que atingiu órgãos distantes, é de apenas 2%. A detecção nesse estágio é de 53%, mas infelizmente poucos indivíduos respondem às intervenções disponíveis (HOWLADER et al., 2013; GHARIBI; ADAMIAN; KELBER, 2016).

2.3 Produtos Naturais no tratamento do câncer

Os produtos naturais, inclusive derivados de organismos marinhos, microrganismos e, sobretudo, de plantas, têm exercido um papel importante no desenvolvimento de múltiplos agentes antineoplásicos (COSTA-LOTUFO et al., 2010; CRAGG; NEWMAN, 2013). Metodologias cada vez mais modernas de isolamento e identificação de compostos de fontes naturais têm propiciado um aumento no quantitativo de novas estruturas químicas bioativas para inúmeras indicações terapêuticas. Paralelo a esse progresso, desenvolveram-se métodos biológicos de triagem automatizados (*High Throughput Screening* - HTS) que permitem testar *in vitro* milhares de substâncias frente a alvos biológicos específicos em curto espaço de tempo (BRANDÃO et al., 2010).

Nesse contexto, desde o final de 1930, quando foi introduzida a quimioterapia, 206 compostos foram aprovados para uso em todo o mundo, sendo aproximadamente 75% de produtos naturais ou derivados destes (NEWMAN; CRAGG, 2010; GOTTESMAN et al., 2016; ORANGI et al., 2016). Sendo assim, os produtos naturais são considerados as maiores fontes de substâncias ativas de utilização na terapêutica, devido à grande diversidade estrutural de metabólitos produzidos (BRANDÃO et al., 2010; CRAGG; NEWMAN, 2013). Muitos dos efeitos anticancerígenos dos produtos naturais são devido à parada do ciclo celular e a indução de apoptose, por meio da ação nas proteínas mais importantes envolvidas nesses processos, dificultando a progressão das células cancerígenas (HASANPOURGHADI; PANDURANGANA; MUSTAFA, 2017).

Um dos exemplos mais marcantes de produto natural fonte de drogas antineoplásicas é o de *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, conhecida popularmente como Vinca, a qual é utilizada pela população de Madagascar no tratamento de diabetes (HASANPOURGHADI; PANDURANGANA; MUSTAFA, 2017). No decorrer dos testes de atividade hipoglicemiante, os extratos dessa espécie produziram granulocitopenia em consequência da supressão da medula óssea dos animais, implicando em uma avaliação em modelos de leucemias e linfomas. A confirmação da atividade nesses modelos acarretou no isolamento dos alcaloides vimblastina e vincristina, utilizados no tratamento de linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, câncer de ovário e testículos e leucemia linfoblástica aguda infantil (BRANDÃO et al., 2010). Os alcaloides da Vinca atuam ligando-se às β -tubulinas inibindo a polimerização dos microtúbulos

(BRANDÃO 2010; MARQUES; LOPES, 2015). A Vimblastina liga-se às unidades β de tubulinas, sendo que esta ligação acontece de forma veloz e de maneira reversível, provocando alterações na estrutura desta proteína, o que acaba dificultado a associação com outras moléculas semelhantes (BRANDÃO, 2012; PADILHA, 2014).

Dentre os alcaloides antimitóticos um dos mais importantes é o Paclitaxel (Taxol), o primeiro representante da classe dos taxanos a obter autorização da *Food and Drug Administration* (FDA) em 1992 (DOS SANTOS, 2013). O paclitaxel é um diterpeno, extraído da *Taxus brevifolia*, uma árvore do Pacífico, que demonstrou ser efetivo contra diferentes tumores, em concentrações nanomolares, como por exemplo, de mama e ovário (SOUZA, 2004; VIANA et al., 2017).

O paclitaxel apresenta um mecanismo citotóxico único, ligando-se de forma específica e reversível à subunidade β da tubulina e promovendo a sua polimerização, o que, por sua vez, estabiliza os microtúbulos. A estabilização resulta no bloqueio do ciclo celular, isto é, na fase G2/M, inibindo a mitose e, consequentemente, causando a morte celular (NOBILI et al., 2009; BRANDÃO et al., 2010; DOS SANTOS, 2013). É considerado um dos agentes antineoplásicos mais eficientes, mais ativos e com menor toxicidade, usado no tratamento do câncer (ZHOU et al., 2010; VIANA et al., 2017).

Outro composto natural com atividade antitumoral é a camptotecina (CPT), um alcaloide indólico, produzido pela árvore chinesa *Camptotheca acuminata*. A CPT foi descoberta na década de 1960 durante a triagem de extratos vegetais para atividade antitumoral. A CPT inibe especificamente a clivagem e a reação da junção da topoisomerase I do DNA (Topo I), levando à acumulação do intermediário da reação covalente, um complexo ternário Topo-CPT-DNA reversível. A interação entre o mecanismo de replicação do DNA e o complexo ternário causa a morte celular (LORENCE; MEDINA-BOLIVAR; NESSLER, 2003). Com o objetivo de superar seus aspectos limitantes como a fraca solubilidade aquosa e a grave toxicidade, novos análogos foram sintetizados e aprovados na prática clínica sendo os mais conhecidos o topotecano e o irinotecano (KHAZIR et al., 2014; SRIVASTAVA et al., 2005; MARQUES, 2016). O topotecano é utilizado na terapêutica do câncer de ovário

e no câncer de pulmão de células pequenas, enquanto o irinotecano é ativo contra os cânceres cólon-retais (SHAH et al., 2013; MARQUES, 2016).

Outra descoberta importante na área do câncer foi a das substâncias presentes em espécies do gênero *Podophyllum*, tais como *P. peltatum* e *P. emodii*, utilizadas pelas populações nativas da América e da Ásia no tratamento do câncer de pele e verrugas. A partir da podofilotoxina, uma lignana ariltetralínica, foram obtidos o etoposídeo e o teniposídeo, cujos estudos experimentais permitiram a introdução desses na terapia do câncer. Esses fármacos atuam sobre a topoisomerase II, importante enzima ligada ao complexo do DNA. Estas descobertas encorajaram o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) a realizar o programa de triagem, para agentes anticancerígenos, com vegetais (BRANDÃO et al., 2010; SAFE; KASIAPPAN, 2016).

Então, pode-se assumir que, no tratamento do câncer, os produtos naturais oferecem não apenas compostos biologicamente ativos contra o câncer, mas também fornecem estruturas químicas capazes de atuar como modelo para a concepção e desenvolvimento de novas drogas. Esses protótipos são desenvolvidos com o objetivo de possuírem efeitos semelhantes ou até melhores do que os produtos naturais, porém, acompanhados por diminuição dos efeitos colaterais e de uma possível resistência ao composto (HASANPOURGHADI; PANDURANGANA; MUSTAFA, 2017).

3 OBJETIVOS

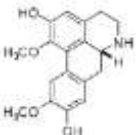
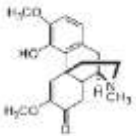
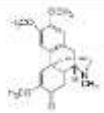
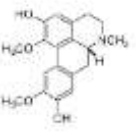
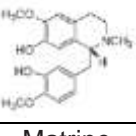
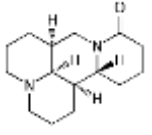
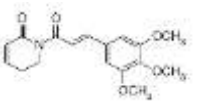
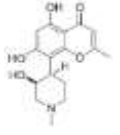
O objetivo deste trabalho foi revisar as substâncias de origem natural com potencial antitumoral contra câncer de pâncreas a partir de um levantamento de dados a respeito de suas atividades em modelos experimentais.

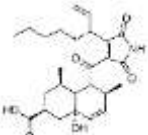
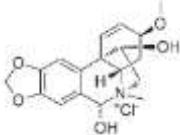
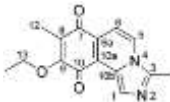
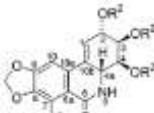
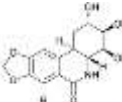
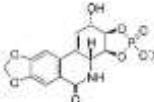
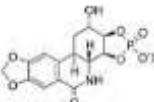
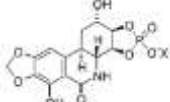
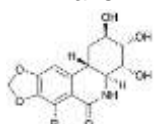
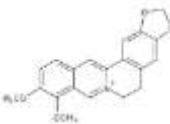
4 METODOLOGIA

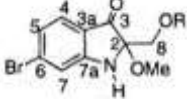
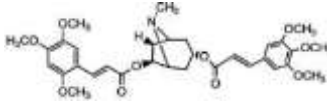

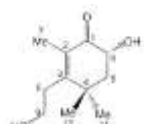
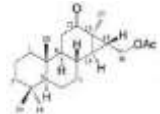
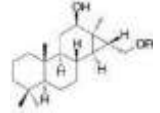
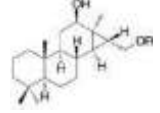
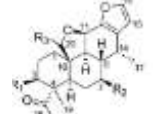
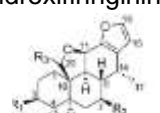
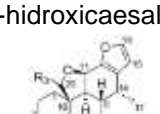
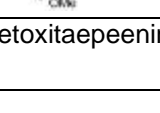
O presente estudo compreende uma revisão integrativa, retrospectiva e transversal, acerca de compostos de origem natural com atividade antitumoral contra células de câncer de pâncreas, na qual foram consultados o banco de dados da Universidade de Illinois em Chicago, NAPRALET (*Acronym for Natural Products ALERT*), bem como, as plataformas PubMed e Science Direct. Os dados foram coletados no período de janeiro de 2000 a setembro de 2018. As referências encontradas nas buscas foram posteriormente consultadas e discutidas. Os descritores utilizados para a busca foram atividade antitumoral, citotoxicidade, compostos naturais e câncer de pâncreas, assim como suas respectivas traduções para o inglês, *antitumor activity, cytotoxicity, natural compounds and pancreatic cancer*.

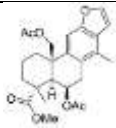
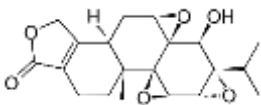
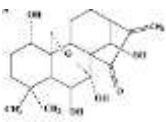

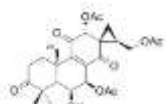
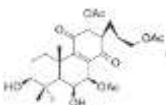
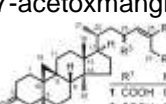
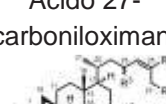
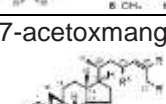
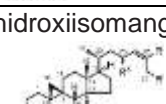
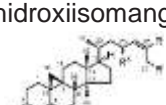
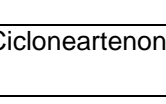
5 RESULTADOS

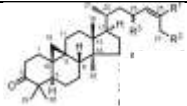
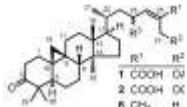
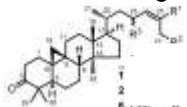
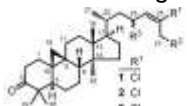
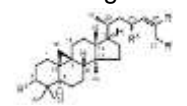
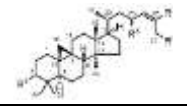
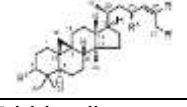
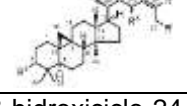
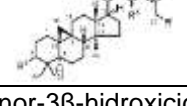
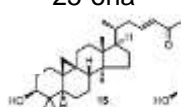
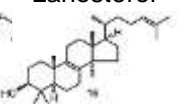
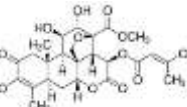
Tabela 1. Compostos naturais com potencial antitumoral contra o câncer de pâncreas

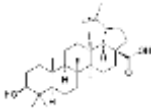

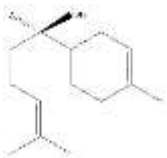
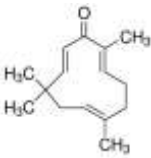
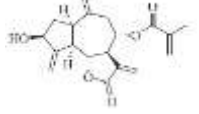
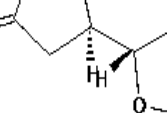
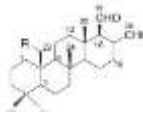
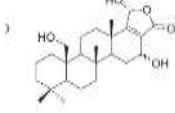
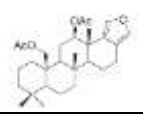
Substância/Classe Química	Ensaio	Linhagem celular testada	IC ₅₀	Atividade e/ou mecanismo de ação	Referências
Alcaloides					
(-)-Norboldine 	Ensaio do MTS	BxPC-3	27,1 µM	Ativo	(78)
(+)-Sebiferine 	Ensaio do MTS	BxPC-3	93,39 µg/mL	Inativo	(78)
(-)-Milonine 	Ensaio do MTS	BxPC-3	> 200 µg/mL	Inativo	(78)
(-)-Boldine 	Ensaio do MTS	BxPC-3	45,50 µg/mL	Inativo	(78)
(-)-Reticuline 	Ensaio do MTS	BxPC-3	82,57 µg/mL	Inativo	(78)
Matrine 	Ensaio do MTT	BxPC-3 PANC-1	0,73 mg/mL 0,91 mg/mL	Ativo Ativo [Induz apoptose]	(86)
Piperlongumina 	Ensaio Azul de Trypan	PANC-1 MIA PaCa-2	10 µM 10 µM	Ativo Ativo	(122)
Alcaloide de cromona					
Rohitukine 	Citotoxicidade de <i>in vitro</i> nd	MIA PaCa-2 PANC-1 BxPC-3 AsPc-1 PSN-1	19 µM 22 µM 20 µM 21 µM 23 µM	Ativo Ativo Ativo Ativo Ativo [Inibidor de Cdks]	(74)

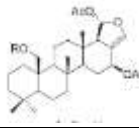
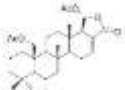
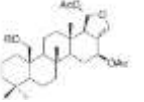
Phoma Antibiótico Tan-1813 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	20,0 ng/mL	Potente Atividade [Parada do ciclo celular]	(63)
Alcaloide de Amaryllidaceae					
Cloreto de N-metilhemeantidina 	Ensaio do MTT	AsPC-1 BxPC-3 MIA PaCa-2	10 µM 10 µM 10 µM	Potente Atividade Potente Atividade Potente Atividade [Parada do ciclo celular]	(56)
Alcaloide Isoquinolino					
Cribrostatina 6 	nd	MIA PaCa-2	0,38 µg/mL	Potente Atividade	(113)
Narciclasina, 7-Deoxy 	nd	BxPC-3	0,070 µg/mL	Potente Atividade	(116)
Narciclasina, Dihydro: Trans 	nd	BxPC-3	0,012 µg/mL	Potente Atividade	(116)
Narcistatina, 7-Deoxy 	nd	BxPC-3	5,3 µg/mL	Ativo	(116)
Narcistatina, Dihydro: 7-Deoxy: Trans 	nd	BxPC-3	>10 µg/mL	Ativo	(116)
Narcistatina, Dihydro: Trans 	nd	BxPC-3	5,6 µg/mL	Ativo	(116)
Narcoclasina, Dihydro: 7-Deoxy: Trans 	nd	BxPC-3	0,046 µg/mL	Ativo	(116)
Berberina 	Ensaio da Sulforrodamina B	BxPC-3	62,87 µM	Ativo [Induz apoptose]	(118)
Alcaloide Indólico					

<p>Matemona</p> 	Ensaio de Divisão de ovos de ouriço-do-mar	MIA PaCa-2	24,0 µg/mL	Fraca Atividade [Potencial intercalante de DNA]	(26)
Alcaloide Tropano					
<p>Pervilina C</p> 	nd	MIA PaCa-2	0,1 µg/mL	Potente Atividade	(139)
<p>Pervilina F</p> 	nd	MIA PaCa-2	0,2 µg/mL	Potente Atividade	(139)
Monoterpeno					
<p>Robinlin</p> 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	>100 µg/mL	Inativo	(156)
Diterpeno					
<p>Tomocinon</p> 	Ensaio do WST-8	PANC-1	34,7 µM	Potente Atividade	(102)
<p>Tomocinol A</p> 	Ensaio do WST-8	PANC-1	42,4 µM	Ativo	(102)
<p>Tomocinol B</p> 	Ensaio do WST-8	PANC-1	39,4 µM	Ativo	(102)
<p>3β-Hidroxifeninquinina H 1</p> 	Ensaio do MTT	SW1990 Panc02	2,9 µM >10 µM	Ativo Inativo	(121)
<p>7β-Hidroxifinnginina H 4</p> 	Ensaio do MTT	SW1990 Panc02	8,9 µM >10 µM	Ativo Inativo	(121)
<p>4-epi-3β-hidroxicaesalpinilina 5</p> 	Ensaio do MTT	SW1990 Panc02	8,0 µM >10 µM	Ativo Inativo	(121)
<p>20-acetoxitaapeenina D 7</p> 	Ensaio do MTT	SW1990	>10 µM	Inativo	(121)

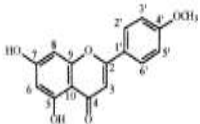
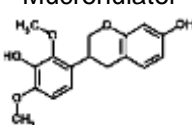
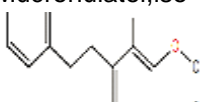
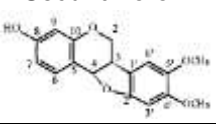
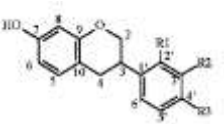
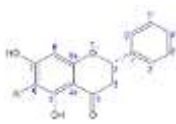
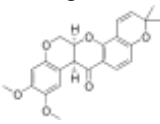
		Panc02	>10 µM	Inativo	
Triptolide 	Ensaio do WST-8	MIA PaCa-2 S2-VP10	100 nM 100 nM	Ativo Ativo [Induz o estresse do retículo endoplasmático]	(96)
Oridonina 	Ensaio do WST-8	SW1990	40 µM	Ativo [Induz apoptose]	(21)
Spiroscutelones A 	Ensaio do WST-8	PSN-1	>100 µM	Inativo	(65)
Spiroscutelones B 	Ensaio do WST-8	PSN-1	29,8 µM	Ativo	(65)
Spiroscutelones C 	Ensaio do WST-8	PSN-1	>100 µM	Inativo	(65)
Triterpeno					
Ácido 27-acetoxmangiferônico 	Ensaio do WST-8	PANC-1	77,5 µM	Ativo	(101)
Ácido 27-metoxycarboniloximangiferica 	Ensaio do WST-8	PANC-1	32,9 µM	Ativo	(101)
Ácido 27-acetoxmangiferólico 	Ensaio do WST-8	PANC-1	22,6 µM	Ativo	(101)
Ácido 23-hidroxiisomangiferólico A 	Ensaio do WST-8	PANC-1	16,1 µM	Ativo	(101)
Ácido 23-hidroxiisomangiferólico B 	Ensaio do WST-8 Ensaio de formação de colônias	PANC-1 PANC-1	4,3 µM 25 µM	Potente Atividade Potente Atividade	(101)
Cicloneartenona 	Ensaio do WST-8	PANC-1	>100 µM	Inativo	(101)

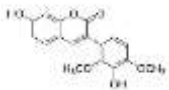
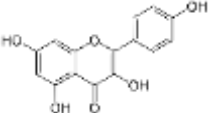
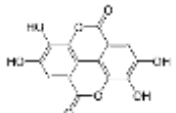
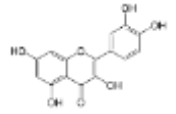
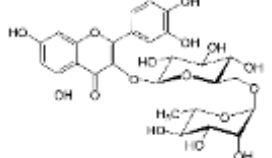
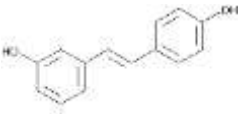
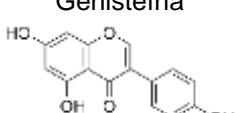
					
Ácido Mangiferônico	Ensaio do WST-8	PANC-1	>100 µM	Inativo	(101)
					
Ácido 23-hidroxmangiferônico	Ensaio do WST-8	PANC-1	16,8 µM	Ativo	(101)
					
Ácido 27-hidroxmangiferônico	Ensaio do WST-8	PANC-1	93,8 µM	Inativo	(101)
					
Ácido mangiferólico	Ensaio do WST-8	PANC-1	>100 µM	Inativo	(101)
					
Ácido 23-hidroxmangiferólico	Ensaio do WST-8	PANC-1	64,4 µM	Ativo	(101)
					
Ácido 27-hidroxmangiferólico	Ensaio do WST-8	PANC-1	47,6 µM	Ativo	(101)
					
Ácido 27-hidroxiisomangiferólico	Ensaio do WST-8	PANC-1	3,7 µM	Potente Atividade	(101)
					
(24E)-3β-hidroxiciclo-24-en-26-al	Ensaio do WST-8	PANC-1	19,7 µM	Ativo	(101)
					
(23E)-27-nor-3β-hidroxiciclo-23-en-25-ona	Ensaio do WST-8	PANC-1	16,4 µM	Ativo	(101)
					
Lanosterol	Ensaio do WST-8	PANC-1	68,7 µM	Ativo	(101)
					
Brusatol	Ensaio da Sulforrodamina B	PANC-1 SW1990	0,36 µM 0,10 µM	Potente Atividade Potente Atividade	(173)
					
Betulina	Ensaio da Sulforrodamina B	EPP85-181	21,09 µM	Ativo	(43)

<p>Ácido betulínico</p> 	Ensaio da Sulforrodamina B	EPP85-181	7,42 μ M	Potente Atividade	(43)
<p>Toosendanin</p> 	Ensaio do WST-8	PANC-1 AsPC-1	200 nM 200 nM	Ativo Ativo [bloqueio Akt/mTOR]	(112)
Sesquiterpeno					
<p>α-Bisabolol</p> 	Ensaio do MTT	KLM1 KP4 PANC-1 MIA PaCa2	5 μ M 5 μ M 6,25 μ M 6,25 μ M	Ativo Ativo Ativo Ativo [Induz apoptose e suprime a Akt]	(132)
<p>Zerumbone</p> 	Ensaio do WST-1	BxPC-3 MIA PaCa-2	25 μ M 10 μ M	Ativo Ativo [Inibe a angiogênese]	(134)
<p>Aguerin B</p> 	Ensaio TUNEL	MIAPaCa-2 COLO 320	3,6 μ M 3,2 μ M	Potente Atividade Potente Atividade [Induz apoptose]	(33)
<p>15-nor-guaianolide</p> 	Ensaio TUNEL	MIA PaCa-2 COLO 320	15,9 μ M 6,0 μ M	Atividade moderada Potente Atividade	(33)
Sesterterpeno					
<p>12-desacetoxi-23-hidroxiscladaradial</p> 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 PANC-1	31,1 μ M 34,3 μ M	Ativo Ativo	(57)
<p>12-desidroxí-23-hidroxiirriolida</p> 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 PANC-1	>50 μ M >50 μ M	Inativo Inativo	(57)
<p>12-O-acetil-16-desacetoxi-23-acetoxiscladarafurano</p> 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 PANC-1	31,1 μ M 48 μ M	Ativo Ativo	(57)
<p>12-desacetoxi-23-hidroxiheteronamino</p>	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 PANC-1	0,7 μ M 0,4 μ M	Potente Atividade Potente Atividade	(57)

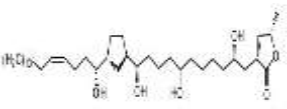


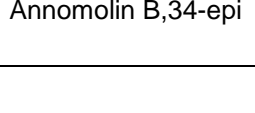
					
12-desacetoxi-23-acetoxi-19-O-acetil-salicarina	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 PANC-1	1,2 µM 1,3 µM	Potente Atividade Potente Atividade	(57)
					
12-desacetoxi-23-O-acetoxiheteronemin	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 PANC-1	2,8 µM 1,6 µM	Potente Atividade Potente Atividade	(57)
					
12-desacetoxiscalaradial	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 PANC-1	45,9 µM 38,8 µM	Ativo Ativo	(57)


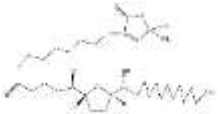
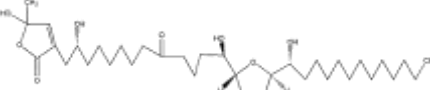
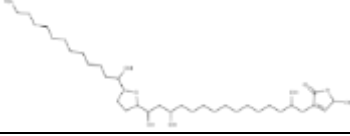
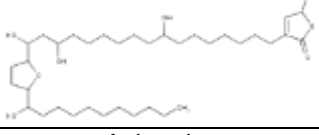
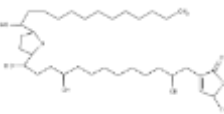
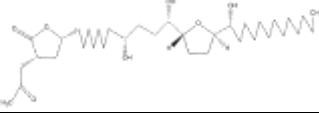
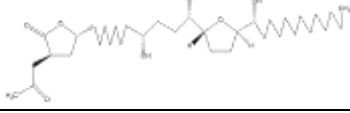
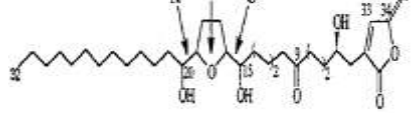
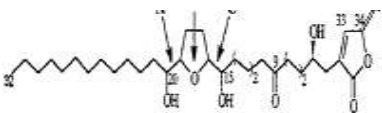
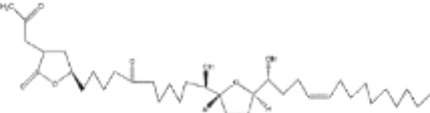
Flavonoides

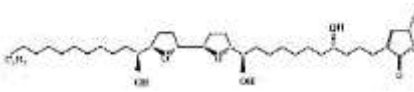
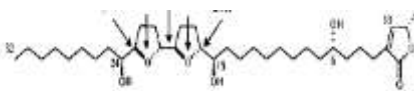
Acacetina 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	19,0 µg/mL	Fraca Atividade	(156)
Mucronulatol 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	16,1 µg/mL	Fraca Atividade	(156)
Mucronulatol,iso 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	33,0 µg/mL	Fraca Atividade	(156)
Secundiflorol I 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	14,0 ppm	Fraca Atividade	(156)
Vestitol,iso 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	33,0 ppm	Fraca Atividade	(156)
2S) -5,7-di-hidroxi-6-prenil-flavonona 	nd	MIA PaCa-2	50,0 µM	Ativo	(5)
Deguelin 	Ensaio do WST-8	BxPC-3 PANC-1	10 µM 10 µM	Ativo Ativo [Induz apoptose; Parada do ciclo	(176)

				celular; anti-angiogênese]	
Pterossôninas F 	Ensaio do WST-8	MDAPanc-28	25 μ M	Ativo	(152)
Kaempferol 	Ensaio do MTS	MIA PaCa-2 PANC-1	70 μ M 70 μ M	Ativo Ativo [Induz apoptose]	(172)
Ácido elágico 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 PANC-1 HPAF-II	10 μ M; 50 μ M 50 μ M 10 μ M	Ativo Ativo Ativo [Induz apoptose]	(46) (45)
Quercetina 	Ensaio TUNEL	MIA PaCa-2	100 μ M	Ativo [Induz apoptose]	(95)
Rutina 	Ensaio TUNEL	MIA PaCa-2	100 μ M	Ativo [Induz apoptose]	(95)
trans-Resveratrol 	Ensaio TUNEL	MIA PaCa-2	100 μ M	Ativo [Induz apoptose]	(95)
Genisteína 	Ensaio TUNEL	MIA PaCa-2	100 μ M	Ativo [Induz apoptose]	(95)

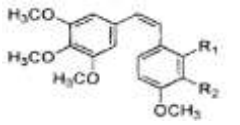
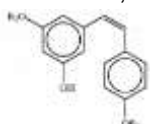
Acetogeninas

Anocerimolina 	Ensaio do MTT	PANC-1	$1,20 \times 10^{-5}$ μ g/mL	Potente Atividade	(71)
Annomolin 	Ensaio do MTT	PANC-1	2,18 μ g/mL	Ativo	(71)
Annomolin A,34-epi 	Ensaio do MTT	PANC-1	3,12 ng/mL	Ativo	(71)
Annomolin B,34-epi 	Ensaio do MTT	PANC-1	7,48 μ g/mL	Ativo	(71)

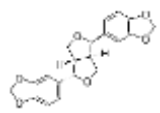
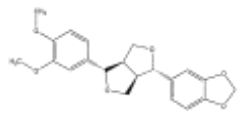
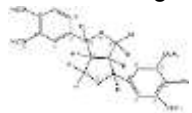
					
Annomolon A 	Ensaio do MTT	PANC-1	3,12 ng/mL	Ativo	(146)
Annomolon B 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	7,48 ng/mL	Ativo	(146)
Asitrilobina C 	Ensaio do MTT	PANC-1	0,129 µg/mL	Ativo	(166)
Asitrilobina D 	Ensaio do MTT	PANC-1	0,102 µg/mL	Ativo	(166)
Asitrocina 	Ensaio do MTT	PANC-1	0,015 ng/mL	Ativo	(71)
Asitrocina, Cis-2-4 	Ensaio do MTT	PANC-1	1,01 ng/mL	Ativo	(71)
Asitrocina, Trans-2-4 	Ensaio do MTT	PANC-1	1,01 ng/mL	Ativo	(71)
Mosin B 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	0,251 ng/mL	Potente Atividade [Inibindo NADH oxidases ligadas à ubiquinona]	(92)
Mosin C 	nd	MIA PaCa-2	0,117 ng/mL	Potente Atividade [Inibindo NADH oxidases ligadas à ubiquinona]	(92)
Mosinona A 	nd	MIA PaCa-2	2,18 ng/mL	Potente Atividade [Inibindo NADH oxidases ligadas à ubiquinona]	(92)

Squamoracin B, 4-Deoxy: 6-Hydroxy 	Ensaio do MTT	PANC-1	<1,0 ng/mL	Potente Atividade [Induz apoptose]	(85)
Uvaricina, desacetil: 6-hidroxi 	Ensaio do MTT	PANC-1	<1,0 ng/mL	Potente Atividade [inibição do sistema de transporte de elétrons mitocondrial; inibir a NADH oxidase]	(85)


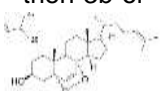
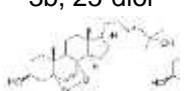
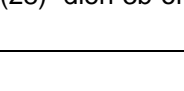
Estilbenoides

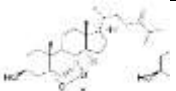
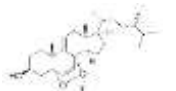

Combretastatina A-1 	Ensaio de Tubulina	BxPC3	4,4 µg /mL	Ativo [inibidor da polimerização da tubulina]	(114)
Resveratrol, cis 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	3,55 µg /mL	Ativo	(175)

Lignana


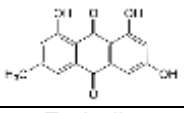
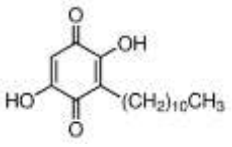
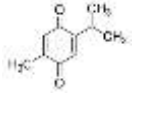
Sesamin 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	34,04 µg/mL	Ativo [Induz a apoptose]	(97)
Kobusin 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	32,86 µg/mL	Ativo [Induz apoptose]	(97)
4'O demetil magnolin 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2	21,72 µg/mL	Potente Atividade [Induz apoptose]	(97)

Esteróide

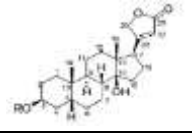
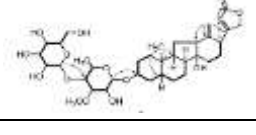
5a, 8a-epidioxi-24-norcolesta-6,9 (11), 22-trien-3b-ol 	Ensaio do MTT	PANC-1 MIA PaCa-2	33,5 µM 53,0 µM	Potente Atividade Atividade moderada	(99)
5a, 8a-epidioxi-colesta-6,9 (11), 24-trien-3b-ol 	Ensaio do MTT	PANC-1 MIA PaCa-2	62,0 µM 69,0 µM	Ativo	(99)
5a, 8a-epidioxi-colesta-6,23-dien-3b, 25-diol 	Ensaio do MTT	PANC-1 MIA PaCa-2	35,0 µM 62,0 µM	Potente Atividade Atividade moderada	(99)
5a, 8a-epidioxi-24-metilcolesta-6,24 (28) -dien-3b-ol 	Ensaio do MTT	PANC-1 MIA PaCa-2	31,7 µM 39,0 µM	Potente Atividade	(99)

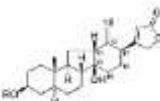
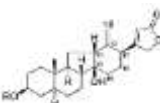
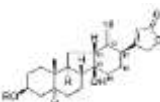


 <p>5a, 8a-epidioxi-24-metilcolesta-6,9(11), 24(28)-trien-3b-ol</p> 	Ensaio do MTT	PANC-1 MIA PaCa-2	28,5 μ M 20,0 μ M	Potente Atividade	(99)
Schleicheol 1	nd	BxPC-3	3,3 μ g /mL	Ativo	(115)
 <p>Schleicheol 2</p>	nd	BxPC-3	1,4 μ g /mL	Ativo	(115)

Quinonas


 <p>Rhein</p>	Ensaio do MTT	PANC-1	100 μ M	Inativo	(158)
 <p>Emodin</p>	Ensaio do MTT	PANC-1	40 μ mol/L	Ativo [Induz apoptose]	(83)
 <p>Embelin</p>	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 HPAF-II	0,5 μ M 3 μ M	Ativo Ativo [Aumento da apoptose]	(45)
 <p>Timoquinona</p>	Ensaio do Reagente Alamar Blue	FG/COLO357 CD18/HPAF	73 μ mol/L 73 μ mol/L	Ativo [Induz apoptose]	(157)

Glicosídeos cardíacos

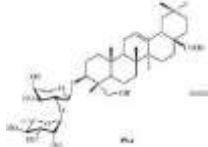

<p>3-O-β-d-galactosil- (1 \rightarrow 4) -α-letovetosídeo</p> 	Ensaio do MTT	SW1990	0,15 μ M	Potente Atividade [Induz apoptose]	(32)
<p>5α-thevetigenin 3-O-β-d-glucosil- (1 \rightarrow 4) -α-l-thevetoside</p> 	Ensaio do MTT	SW1990	32,3 μ M	Ativo	(32)

Thevetioside A 	Ensaio do MTT	SW1990	62,4 μ M	Potente Atividade	(32)
Thevetioside C 	Ensaio do MTT	SW1990	6,5 μ M	Ativo	(32)
Thevetioside F 	Ensaio do MTT	SW1990	35,1 μ M	Ativo	(32)
Acetilthevetina C 	Ensaio do MTT	SW1990	14,1 μ M	Ativo	(32)
Thevetin C 	Ensaio do MTT	SW1990	10,1 μ M	Ativo	(32)

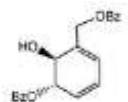
Feniletanoide

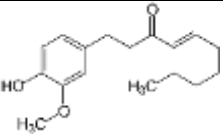



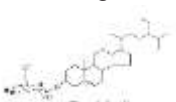

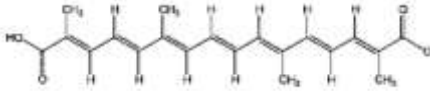
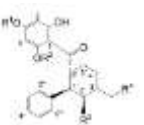

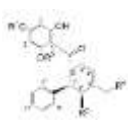

Echinacoside 	Ensaio do WST-8	SW1990	100 μ M	Ativo [Induz apoptose]	(163)
---	-----------------	--------	-------------	---------------------------	-------

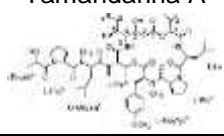
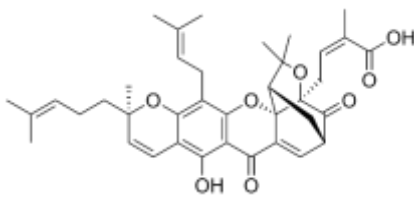
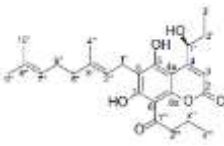
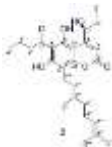
Saponinas

Pulsatilla A 	Ensaio do WST-8	BxPC3 SW1990	5 ng/mL	Ativo [Induz dano ao DNA, parada de fase G2 e induz apoptose]	(84)
Pulsatilla D 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 BxPC-3 PANC-1 AsPC-1 HPAC	5 μ M	Potente Atividade [Induz apoptose]	(147)

Peptídeos

16-amino-acido	Ensaio do MTT Alamar Blue ensaio	PANC-1	100 μ M	Ativo [Induz apoptose]	(30)
(-) - 1,6-desoxipipóxido 	Ensaio do MTT	PSN-1	60 μ M	Atividade moderada	(75)
[6]-shogaol	Ensaio do MTT	PANC-1	18,8 μ M	Ativo	(3)

				[diminui o potencial da membrana mitocondrial]	
Limonina 	Ensaio do MTT	MDAPanc-28	42,40 μM	Ativo [Induz apoptose]	(111)
Ácido limonexico 	Ensaio do MTT	MDAPanc-28	21,91 μM	Ativo [Induz apoptose]	(111)
Ácido isolimonexico 	Ensaio do MTT	MDAPanc-28	18,01 μM	Ativo [Induz apoptose]	(111)
β -sitosterol glucoside 	Ensaio do MTT	MDAPanc-28	32,32 μM	Ativo [Induz apoptose]	(111)
Glicosídeo de limonina 	Ensaio do MTT	MDAPanc-28	20,49 μM	Ativo [Induz apoptose]	(111)
Ácido crocetinico 	Ensaio do EdU (5-etinil-2-desoxiuridina)	MIA PaCa-2	10 μM	Potente Atividade [Induz apoptose]	(123)
Isopanduratina A1 	Ensaio do Brometo de Etídio/Laranja de Acridina	PANC-1	1,0 μM	Potente Atividade	(103)
Nicolaoidesin C 	Ensaio do Brometo de Etídio/Laranja de Acridina	PANC-1	0,84 μM	Potente Atividade	(103)
Nicolaoidesin B 	Ensaio do Brometo de Etídio/Laranja de Acridina	PANC-1	2,1 μM	Ativo	(103)
4-hidroxipanduratina A 	Ensaio do Brometo de Etídio/Laranja de Acridina	PANC-1	3,1 μM	Ativo	(103)

Tamandarina A 	Ensaio Clonogênico	BxPC-3	1,79 ng/mL	Potente Atividade [inibir a síntese de proteínas e DNA]	(159)
Xantonoide					
Ácido gambogico 	Ensaio do MTT	MIA PaCa-2 Capan-1 Capan-2 Suit-007 BxPC-3 PANC-1 Suit-2 HPDE	1,71 3,98 4,56 3,50 4,03 1,95 2,05 1,36 >15	Ativo Ativo Ativo Ativo Ativo Ativo Ativo Potente Atividade Inativo [Induz apoptose e regulação gênica]	(170)
Cumarinas					
Kayeassamin A 	Ensaio de Encerramento de Feridas em Culturas Celulares	PANC-1	16 µM	Ativo [Induz apoptose]	(164)
Kayeassamin B 	Ensaio de Encerramento de Feridas em Culturas Celulares	PANC-1	16 µM	Ativo [Induz apoptose]	(164)

Legenda: Linhagens celulares: PANC-1: carcinoma epitelióide de ducto pancreático; PSN-1: adenocarcinoma epitelial pancreático; AsPC-1: adenocarcinoma pancreático derivado de sítio metastático: ascites; BxPC-3: adenocarcinoma pancreático; MIA PaCa-2: carcinoma pancreático de célula epitelial do (KRAS CRM); SW1990: adenocarcinoma pancreático derivado do sítio metastático: baço; Panc02: adenocarcinoma epitelial pancreático; S2-VP10: tumor pancreático metastático; EPP 85-181: carcinoma pancreático humano (sensível a DRC e EPP 85181 RDB, resistente a DRC); KLM1: células tumorais pancreáticas sensíveis à gencitabina; KP4: adenocarcinoma ductal pancreático; MDAMDAPanc-28: adenocarcinoma pancreático; HPAF-II: adenocarcinoma epitelial pancreático; HPAC: adenocarcinoma pancreático; Capan-1: adenocarcinoma pancreático derivado de sítio metastático: fígado; Capan-2: adenocarcinoma pancreático; Suit-007: célula cancerosa humana pancreática; Suit-2: adenocarcinoma pancreático; HPDE: epitélio do ducto pancreático humano normal.

6 DISCUSSÃO

Nessa revisão foi possível listar 138 substâncias de origem natural investigadas contra células de câncer de pâncreas, de 23 linhagens diferentes, as quais demonstraram, ou não, atividade antitumoral, sendo então classificadas como “ativas” ou “inativas”. Das 138 substâncias, 90% mostraram alguma atividade frente às células pancreáticas testadas (4% foram fracamente ativas, 29% foram fortemente ativas e 67% foram consideradas ativas), enquanto 10% não apresentaram atividade.

Os terpenos foram a classe de substâncias mais citada com atividade antitumoral em modelos de câncer de pâncreas, seguida pelos alcaloides, acetogeninas e flavonoides. Em relação ao método de avaliação mais usado, o ensaio do MTT foi o mais citado. Dentre as 138 substâncias encontradas, o ensaio de MTT foi o ensaio de viabilidade realizado com 65 destas; outros ensaios citados foram o ensaio de sulforodamina B e o ensaio do WST-8, entre outros.

O ensaio do MTT avalia a viabilidade celular e se baseia na capacidade das células viáveis de reduzirem metabolicamente o sal de MTT (Brometo de 3-(4,5-dimetil-1,3,4-tetrazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazólio). O sal de MTT é um composto hidrossolúvel, que, em solução, apresenta coloração amarelo-pálido, e é facilmente incorporado pelas células viáveis, que reduzem esse composto em suas mitocôndrias através da enzima desidrogenase succínica. As desidrogenases estão associadas ao NADPH e ao NADH. Ao ser reduzido, o MTT é convertido em cristais de formazan, um composto de coloração azul escuro/roxo, não solúvel em água e que fica armazenado no citoplasma celular. Quando as células morrem, elas perdem a capacidade de converter MTT em formazan, sendo assim, a formação de cor serve como um marcador útil e conveniente apenas das células viáveis (RISS et al., 2013).

A linhagem celular mais utilizada para a avaliação da atividade antitumoral contra o câncer pancreático foi a PANC-1. A PANC-1 é uma linhagem humana, obtida originalmente do ducto pancreático de um homem caucasiano de 56 anos de idade com carcinoma epitelióide, em 1975 (LIEBER et al., 1975). Na presente revisão, essa linhagem demonstrou sensibilidade em 62 estudos, dos 66 estudos que mostraram essa linhagem celular como modelo experimental utilizado. Isso

sugere que esta linhagem celular é o modelo mais utilizado pelos pesquisadores para avaliação da atividade antitumoral em células de câncer de pâncreas. Outros modelos citados incluíram MIA PaCa-2, BxPC3 e SW1990, entre outros.

O principal mecanismo de ação envolvido nos efeitos antitumorais citados foi o de indução de apoptose, a qual foi desencadeada por diversos mecanismos distintos. A indução de apoptose foi relatada por 33 estudos nesta revisão, seguido pela parada no ciclo celular, pela inibição de Cdks, inibição do sistema de transporte de elétrons mitocondrial, dentre outros.

A apoptose exerce um papel fundamental no desenvolvimento embrionário, diferenciação celular, proliferação celular, eliminação de células seriamente lesadas ou células tumorais por agentes quimiopreventivos ou quimioterápicos e muitos outros processos fisiológicos (GALATI et al., 2000; MUKHIJA et al., 2014). Células e corpos apoptóticos são ligeiramente reconhecidos pelos macrófagos antes da lise celular e eliminados sem induzir inflamação. Dessa forma, a indução de apoptose é um mecanismo importante de quimioprevenção e quimioterapia no câncer (MILENA et al., 2012).

O mecanismo de ação dos agentes que induzem a parada do ciclo celular envolve a atuação destes em algumas das fases sequenciais do ciclo celular que se iniciam com a imobilidade (fase G0), até a proliferação (G1, S, G2 e M) e a volta ao estado quiescente, os quais são monitorados por meio de mecanismos chamados de pontos de verificação (*checkpoints*). Esses pontos de verificação são ativados quando problemas são detectados. Sendo assim, a parada no ciclo celular é decorrente de danos ao DNA em alguma dessas fases, onde esses danos não são passíveis de reparo, ocorrendo então o desencadeamento de apoptose (LIM; KALDIS, 2013; DIAZ-MORALLI et al., 2013).

Outro mecanismo de ação citado foi a inibição das cinases dependentes de ciclina (CDKs). É reconhecido que em diversos tumores humanos, a hiperatividade e a desregulação da CDKs (mutação, exclusão e sobre expressão) são as principais causas para a proliferação descontrolada (BAPTISTA, 2013). As CDKs constituem uma família de 20 membros, dos quais, cinco (CDK1, 2, 3, 4, 6) têm sido associados com o controle do ciclo celular, e quando inibidas impedem a progressão do ciclo celular causando, posteriormente, morte celular (XUE et al., 2015; BISTEAU et al., 2014).

O mecanismo de ação que envolve a inibição do sistema de transporte de elétrons mitocondrial promove a morte celular por impedir a geração de energia celular. Essa inibição ocorre, principalmente, via inibição dos complexos proteicos (Complexo I, II, III e IV) localizados na crista interna da mitocôndria, os quais realizam a transferência de elétrons entre a transferência de elétrons das coenzimas NADH e FADH₂, para o oxigênio que é o aceptor final. Neste processo os elétrons são transferidos bombeados através dos complexos I, III e IV, gerando então um gradiente eletroquímico de prótons que é usado na síntese de ATP. Sendo assim, a inibição de algum complexo proteico inibe a síntese de ATP (FERREIRA, 2013).

No que diz respeito às classes de substâncias naturais citadas na revisão, dentro da classe dos terpenos, os triterpenos foram os mais citados, seguido dos diterpenos e dos sesquiterpenos. Terpenos ou terpenoides compõem classe diversificada de compostos naturais/metabólitos secundários de origem vegetal. Seu leque de atividades farmacológicas, juntamente com um perfil de baixa toxicidade aumenta seu interesse em relação à saúde humana e doenças (FERREIRA, 2014). Os terpenos são compostos orgânicos que tem como base o núcleo de isopreno. A depender do número de subunidades de isopreno na estrutura, eles são classificados como: hemiterpenos (uma unidade de isopreno, C₅), monoterpenos (duas unidades de isopreno, C₁₀), sesquiterpenos (três unidades de isopreno, C₁₅), diterpenos (quatro unidades de isopreno, C₂₀), soterpenos (cinco unidades de isopreno, C₂₅), triterpenos (seis unidades de isopreno, C₃₀), tetraterpenos (oito unidades de isopreno, C₄₀) e politerpenos (mais de 8 unidades de isopreno, > 40C) (CEBORSKA, 2017). Muitos terpenos isolados de diversas espécies têm apresentado atividades biológicas, tal como, citotoxicidade frente várias linhagens tumorais, a qual tem sido associada a mecanismos de apoptose ou necrose (BAKKALI et al., 2008; FERREIRA, 2014).

Dentre os triterpenos citados pode-se destacar àqueles obtidos do extrato etanólico de própolis da abelha sem ferrão vietnamita *Trigona minor*. Em estudos iniciais, esse extrato demonstrou potente citotoxicidade preferencial contra células cancerígenas pancreáticas humanas (PANC-1), diante disso, realizou-se uma investigação química desse extrato, a qual levou ao isolamento de 15 triterpenoides do tipo ciclo-estranona, incluindo cinco novos compostos e um triterpenoide do tipo lanostano. Entre os compostos isolados, o ácido

hidroxisomangiferólico B e o ácido 27-hidroxi-isomangiferólico apresentaram potente citotoxicidade, de maneira preferencial, contra células de câncer pancreático humano PANC-1. Estudos sugerem que as células tumorais pancreáticas apresentam uma importante tolerância à inanição nutricional e sobrevivem em condições nutricionais criticamente baixas (conhecida como **austeridade**) dentro do microambiente heterogêneo do tumor. Os compostos triterpenos citados nesse tópico parecem inibir essa tolerância das células cancerígenas à inanição nutricional, levando essas células à morte (IZUSHI et al., 2000; AWALE et al., 2006; NGUYEN et al., 2017).

Outro triterpeno citado, o toosendanin (TSN), apresentou atividade citotóxica contra as linhagens PANC-1 e AsPC-1. De acordo com o ensaio de viabilidade, o TSN mostrou um potente efeito inibitório na proliferação de células PANC-1, células tumorais pancreáticas. Observou-se ainda que o TSN pode suprimir significativamente a migração de ambas as células PANC-1 e AsPC-1 de maneira concentração-dependente por meio do bloqueio da via de sinalização Akt/mTOR (PEI; FU; WANG, 2017). Outros estudos revelaram que o TSN pode provocar morte celular por apoptose via mitocôndria ou estresse do retículo endoplasmático (RE) com expressão elevada de marcadores de estresse oxidativo (SHI; WANG, 2007; LI et al., 2017; PEI; FU; WANG, 2017).

A segunda classe de compostos mais citada foram os alcaloides, que compõem um grupo heterogêneo de substâncias naturais que, geralmente, possuem uma estrutura complexa. São formados por carbono, hidrogênio e azoto, o qual, em grande parte dos casos, constitui parte de um anel heterocíclico, sendo a maioria deles oxigenados. Vários estudiosos só consideram como verdadeiros alcaloides as moléculas com azoto em anéis heterocíclicos e como proto-alcaloides os que o apresentam numa cadeia lateral acíclica. São originados principalmente a partir de aminoácidos, porém há inúmeros alcaloides que provêm de terpenos e esteróis (CABRAL; PITA, 2015).

Os alcaloides são divididos em várias classes, designadamente: alcaloides com grupo amina em cadeia lateral; alcaloides com núcleo pirrolidina, piridina e piperidina; alcaloides com núcleo tropano; alcaloides com núcleo pirrolizidina; alcaloides com núcleo quinolizidina; alcaloides com núcleo quinoleína; alcaloides com núcleo isoquinoleína; alcaloides com núcleo indólico; alcaloides com núcleo imidazol; alcaloides derivados do metabolismo terpênico;

alcaloides das Amaryllidaceae; alcaloides betalaínicos e metilxantinas (CABRAL; PITA, 2015).

Dentre os diferentes tipos de alcaloides que demonstraram atividade, destacaram-se o alcaloide de cromona (uma estrutura que consiste em um anel de piridina, piperidina ou pirrolidina ligado ao anel A da cromona), Phoma Antibiotic Tan-1813; o alcaloide das Amaryllidaceae, Cloreto de N-metilhemeantidina (NMHC); os alcaloides com núcleo isoquinoleína, Cribrostatina 6, Narciclasina, 7-Deoxy e Narcisclasina, dihydro:trans; e os alcaloides com núcleo tropano, Pervilina C e Pervilina F. Dentre os mecanismos de ação citados para estes alcaloides destaca-se a parada do ciclo celular, mais precisamente nas fases G1 e G2/M (ISHII et al., 2000; GUO et al., 2014). Além disso, a inibição do crescimento mediada por NMHC foi mais potente do que o agente quimioterápico de primeira linha gencitabina, para o qual foram observados, além da parada do ciclo celular, morte apoptótica e diminuição da glicólise. O NMHC também exerceu sua função através da regulação negativa da ativação da AKT, e a expressão ectópica da AKT ativada resgatou a inibição do crescimento (GUO et al., 2014).

Na presente revisão, diversas acetogeninas (ACGs) foram citadas com atividade contra as linhagens de células tumorais pancreáticas. As ACGs formam uma classe de produtos naturais obtidos excepcionalmente de espécies da família Annonaceae, as quais estão presentes em aproximadamente todas as partes da planta. São encontradas principalmente em espécies dos gêneros *Annona*, *Asimina*, *Uvaria*, *Rollinia* e *Goniothalamus*, e são caracterizadas por apresentarem uma cadeia longa alifática com 32 a 34 átomos de carbono e um anel γ -lactônico terminal insaturado ou saturado. Ao longo da cadeia alifática podem ser encontrados um, dois, ou três anéis tetrahidrofuranos (THF) ou tetrahidropiranos (THP), e grupos funcionais oxigenados (hidroxilas, cetonas ou epóxidos) (PAES et al., 2016).

Dentre as ACGs citadas podemos destacar Annocherimolin, Mosin B, Mosin C, Mosinona A, Squamoracin B, 4-Deoxy: 6-Hydroxy e Uvaricina, Desacetil: 6-Hidroxi, as quais demonstraram potente atividade contra a linhagem PANC-1. Segundo McLaughlin e colaboradores (2001), os compostos Mosin B, Mosin C e Mosinona A demonstram atividade citotóxica seletiva contra a linhagem celular de tumor pancreático humano, MIA PaCa-2, com uma potência

de 10 a 100 vezes maior que a doxorrubicina (droga padrão - fármaco amplamente utilizado na quimioterapia do câncer).

O mecanismo de ação das ACGs com atividade antitumoral tem sido bastante investigado. Diversos estudos evidenciaram que a toxicidade de ACGs, se dá, possivelmente, da intensa capacidade inibitória do transporte de elétrons na mitocôndria, especificamente, no complexo I. O transporte de elétrons ao longo da cadeia mitocondrial acompanha uma ordem de complexos que vai do I ao IV. O complexo I, que é o sítio de ação das ACGs, compreende a transferência de elétrons do NADH até a ubiquinona. Este complexo, denominado também de NADH: ubiquinona oxidorreductase, é a etapa limitante na produção de energia pelas mitocôndrias. Essa enzima faz parte da rota principal para a produção de energia na célula, portanto, sua inibição afeta a produção de ATP e viabiliza um caminho racional que leva a célula à apoptose (AHAMMADSAHIB et al., 1993; LIU; PILARINOU; MC LAUGHLIN, 2000; MCLAUGHLIN et al., 2001; PAES et al., 2016). Ainda, foi descoberto que as acetogeninas são ativas também contra tumores que possuem a bomba de efluxo de resistência a múltiplos fármacos (MDR) dependente de ATP, com isso, as acetogeninas apresentam um excelente potencial para o desenvolvimento como novos agentes antitumorais que bloqueiam os mecanismos de resistência dependentes de energia (LIU; PILARINOU; MC LAUGHLIN, 2000).

Os flavonoides também foram compostos citados como antitumorais contra células de câncer de pâncreas. Correspondem a um dos grupos de compostos fenólicos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem natural, e encontram-se amplamente distribuídos por todo o reino vegetal, onde são conhecidas aproximadamente 4200 variedades de flavonoides (SIMÕES et al., 2007). Se subdividem em seis classes: flavonas, flavanonas, isoflavonas, flavonóis, flavanóis e antocianinas (AHERNE; O'BRIEN, 2002). Quimicamente, a maioria dos flavonoides têm como estrutura fundamental um esqueleto formado por 15 átomos de carbono composto por dois anéis de benzeno, ligado por meio de uma cadeia de três carbonos entre elas e um oxigênio como heteroátomo (SIMÕES et al., 2007; SANTOS; RODRIGUES, 2017).

Dentre os flavonoides citados na presente revisão, pode-se destacar o Deguelin, Kaempferol, Quercetina, Rutina, trans-Resveratrol, ácido elágico,

entre outros. A linhagem de células mais utilizada para avaliação da atividade antitumoral desses flavonoides foi a MIA PaCa-2, bem como, Panc-1, Bxpc-3 e HPAF-II. Segundo Zheng e colaboradores (2016), o Deguelin demonstrou-se como um inibidor eficaz da proliferação de células tumorais pancreáticas, especialmente para a linhagem de células Bxpc-3, quando comparadas as células PANC-1. A análise de *Western blot* mostrou a expressão de duas proteínas relacionadas à apoptose, a caspase 3 clivada e a Poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), as quais aumentaram significativamente de acordo com a concentração de deguelin. Isso sugere que o deguelin induz apoptose por meio da ativação da caspase 3 e da clivagem de PARP. O deguelin é conhecido por demonstrar atividade antitumoral significativa em diversos tipos de câncer. No entanto, seus mecanismos não foram completamente esclarecidos (ZHENG et al., 2016).

Outro flavonoide citado foi o Kaempferol, o qual foi avaliado nas concentrações de 70 μ M contra as linhagens MIA PaCa-2 e Panc-1, por meio do ensaio de MTS, o qual, assim como o ensaio de MTT, detecta a atividade enzimática mitocondrial correlacionando com o número de células vivas. De acordo com o estudo realizado por Zhang e colaboradores (2008), o Kaempferol reduziu significativamente para 54% e 60% a proliferação de células MIA PaCa-2 e PANC-1, respectivamente. Estudos de mecanismos de ação demonstraram que este flavonoide induz morte celular por apoptose em linhagens de células cancerígenas pancreáticas *in vitro*.

Ainda, os dados mostram que o efeito inibitório do kaempferol na proliferação celular pode ser devido à sua atividade antioxidante e citotóxica. Além disso, o kaempferol bloqueia a atividade de diversas enzimas que participam do crescimento celular e na via de transdução de sinal incluindo cAMP-fosfodiesterase e tirosina quinase, cdc25 fosfatase, DNA topoisomerase II, topoisomerase I, dentre outras. Adicionalmente, outros estudos indicam que o potencial dos flavonoides para induzir apoptose em células cancerígenas está profundamente relacionado às suas propriedades inibidoras da síntese dos ácidos graxos, pelos quais os compostos flavonoides podem induzir seus efeitos antitumorais. Até então, não haviam relatos sobre os efeitos do kaempferol nas células cancerosas pancreáticas (ZHANG et al., 2008).

Os flavonoides Quercetina, Rutina, Trans-Resveratrol e Genisteína, citados no estudo desenvolvido por Mouria e colaboradores (2002), demonstraram-se ativos contra a linhagem de células MIA PaCa-2 nas concentrações de 100 μ M, cada. A investigação dessa atividade se deu a partir do ensaio de TUNEL, onde foi possível observar que ocorreu um aumento significativo no percentual de células que sofreram apoptose no grupo tratado, quando comparado com o grupo controle. Além disso, ao contrário do efeito observado do tratamento com a quercetina na apoptose das células tumorais, não houve aumento na apoptose encontrada pelo ensaio TUNEL em células saudáveis (células do fígado), sugerindo que os efeitos da quercetina na apoptose foram específicos para as células tumorais.

Para investigar os mecanismos de ação por trás desse efeito, iniciou-se a determinação dos efeitos de quercetina e trans-resveratrol nos diversos meios que desencadeiam a apoptose (fragmentação de DNA oligonucleotídeo, coloração com anexina e proteólise de PARP). A quercetina e o trans-resveratrol causaram um aumento na fragmentação do DNA oligonucleossômico, uma característica única de apoptose, como também, aumento da marcação com anexina V. A marcação com anexina V é uma medida da externalização da fosfatidilserina para a camada da membrana plasmática externa, representando outra característica única de apoptose. Os demais resultados sugeriram que a quercetina, o trans-resveratrol e a genisteína, promovem apoptose em células de câncer de pâncreas por mecanismos que envolvem sua interação com o complexo de transição de permeabilidade da membrana mitocondrial (TPM) da célula cancerosa acarretando na liberação de citocromo c da mitocôndria no citoplasma.

Por último, nos estudos desenvolvidos por Edderkaoui e colaboradores (2008; 2013) foi observado que o flavonoide Ácido elágico aumentou, de maneira concentração-dependente, a apoptose em células tumorais pancreáticas. Para avaliar a apoptose, foram utilizadas duas abordagens. Primeiramente, foi observado que o ácido elágico induziu a fragmentação do DNA internucleossômico apoptótico em células MIA PaCa-2 e PANC-1 relativamente diferenciadas, ambas contendo mutações de K-ras e p53 características do câncer de pâncreas. Em seguida, foram utilizados a citometria de fluxo e a marcação com Anexina V/ Iodeto de propídeo para quantificar o percentual de

células mortas, como também, foi avaliado o efeito do ácido elágico na proliferação das células MIA PaCa-2 e PANC-1.

Diante disso, observou-se que o ácido elágico estimulou a apoptose e inibiu a proliferação de células cancerosas pancreáticas, ativou a via de morte mitocondrial associada à perda do potencial de membrana mitocondrial, induziu a liberação do citocromo C e a ativação de caspase-3 sem afetar diretamente as mitocôndrias, bem como, inibiu a atividade do NF- κ B. Os mecanismos pelos quais o ácido elágico inibiu o NF- κ B ainda não foram bem esclarecidos. Esses resultados indicam que o ácido elágico é um composto fenólico com potentes efeitos pró-apoptóticos e efeitos antiproliferativos nas células cancerígenas (EDDERKAOUI et al., 2008; EDDERKAOUI et al., 2013).

Outra classe de substâncias com atividade contra câncer de pâncreas é a classe dos estilbenoides. Os estilbenoides são derivados hidroxilados de estilbeno. Eles são caracterizados por terem uma estrutura C6-C2-C6. Fazem parte da família dos fenilpropanoides e compartilham a maior parte de sua biossíntese com as chalconas. Os compostos de estilbeno fazem parte de um amplo grupo de polifenóis naturais de defesa que são encontrados em muitas espécies de plantas (SOBOLEV et al., 2006).

O resveratrol (3,5,4-tri-hidroxi-trans-estilbeno) é uma fitoalexina polifenol bem conhecida, encontrada principalmente na pele das uvas, a qual tem recebido uma maior atenção científica devido aos seus potenciais benefícios para a saúde relacionados às suas propriedades cardiovasculares, quimiopreventivas, antiobesidade, antidiabética e neuroprotetora (REINISALO et al., 2015). Nesses últimos anos, tem sido visto diversos estudos que relatam que o resveratrol também inibe o crescimento de tumores e causa a apoptose das células tumorais como um mecanismo quimiopreventivo em vários tipos de câncer (KIMURA; OKUDA, 2001).

Outro estilbenoide citado contra células tumorais pancreáticas foi a Combretastatina A-1. Estudos desenvolvidos por Pettit e colaboradores (2000) descreveram que essa substância atuava por meio da inibição da polimerização da tubulina, bem como, de maneira mais seletiva, inibia também a ligação da colchicina à tubulina.

As lignanas e neolignanas compreendem uma classe de produtos naturais com uma grande diversidade de estruturas químicas e atividades

farmacológicas, sendo formadas pelo acoplamento de duas unidades fenilpropanoides (eugenol, álcool coniferílico, isoeugenol, etc.). A forma como estas unidades são ligadas entre si determinam sua classificação (SOUZA; NAKAMURA; CORRÊA, 2012). As lignanas citadas nessa revisão, Sesamina, Kobusin e 4'O demetil magnolina pertencem à classe das lignanas do tetrahidrofurano, as quais se mostraram ativas contra as células tumorais pancreáticas. As lignanas dessa mesma classe, porém de outras plantas, já foram descritas anteriormente com atividade citotóxica em diferentes linhagens de células tumorais (NASCIMENTO et al., 2004; MUKHIJA et al., 2014).

Dessas substâncias, a que apresentou maior inibição da proliferação celular foi a lignana 4'O demetil magnolina. Diante disso, a investigação de apoptose foi realizada apenas com essa substância. Então, para definir se a inibição da proliferação celular pelo composto mais potente, o 4'O demetil magnolina foi resultado da indução de apoptose, o composto foi analisado com o método de laranja de acridina /brometo de etídio (LA/BE) em células MIA PaCa-2. Os resultados indicaram que 4'O demetil magnolina induz apoptose em concentrações mais baixas, mostrando, no entanto, morte celular necrótica em concentrações mais elevadas após 24 horas (MUKHIJA et al., 2014).

A classe dos esteróis, também conhecidos como álcoois esteroides, representa um subgrupo de esteroides que são frequentemente encontrados em invertebrados, plantas e fungos marinhos (Sarma et al. 2009). Tem sido relatado que os esteróis de fontes marinhas possuem diversas bioatividades, incluindo atividades antiproliferativas e citotóxicas (IOANNOU et al., 2009; LIU et al., 2011; SHIN et al., 2012; MUN et al., 2015).

Os esteróis 5a,8a-epidioxi-24-norcolesta-6,9(11), e mais quatros esteróis semelhantes estruturalmente, foram isolados da esponja marinha *Monanchora* sp., e apresentaram potente atividade citotóxica para as linhagens de células PANC-1 e MIA PaCa-2. Estudos anteriores têm relatado que esses compostos, os 5a, 8a-Epidioxisteróis, apresentam diversas atividades citotóxicas, como inibição do crescimento de células de adenocarcinoma de pulmão, carcinoma gástrico, leucemia promielocítica, adenocarcinoma de cólon, leucemia mielogênica, carcinoma nasofaríngeo, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de fígado e leucemia monocítica aguda, entretanto, a citotoxicidade dos 5a, 8a-epidioxisteróis contra câncer pancreático ainda não

tinha sido estudado. Os mecanismos de ação por trás dessa potente atividade ainda não foram esclarecidos (TAKEI et al., 2005; PAN et al., 2006; MUN et al., 2015).

Considerando-se os dados apresentados na revisão, pode-se inferir que a maioria dos compostos naturais relatados nesta revisão oferecem uma promessa considerável como compostos antitumorais frente células tumorais pancreáticas ou como modelo para síntese de novos fármacos.

7 CONCLUSÕES

Das 138 substâncias analisadas, 36 apresentaram potente atividade, 76 foram consideradas ativas, 6 apresentaram fraca atividade, e apenas 20 foram inativas contra as células tumorais pancreáticas testadas. A linhagem celular PANC-1 foi a mais utilizada para avaliar a atividade antitumoral. O método de avaliação da viabilidade celular mais realizado foi o ensaio do MTT. A classe química mais relatada foi a dos terpenos, e o mecanismo de ação mais citado envolvido na atividade antitumoral foi a indução de apoptose. Nessa revisão, 184 referências foram citadas.

Portanto, foi possível listar diversos compostos naturais nesta revisão, os quais apresentaram resultados promissores contra células tumorais pancreáticas, proporcionando, dessa forma, possibilidades de futuras pesquisas com base nos estudos já realizados, com a finalidade de subsidiar a realização de testes não-clínicos adicionais na perspectiva de contribuir com o estudo de novos candidatos a fármacos antitumorais contra o câncer de pâncreas.

REFERÊNCIAS

1. AHAMMADSAHIB, K.I., HOLLINGWORTH, R.M., MCGOVREN, J.P., HUI, Y.H. AND MCLAUGHLIN, J.L. Mode of action of bullatacin: a potent antitumor and pesticidal annonaceous acetogenin. **Life Sciences**, 53(14), pp.1113-1120. 1993.
2. AHERNE, S. A.; O'BRIEN, N. M. Dietary flavonols: Chemistry, food content, and metabolism. **Nutrition**, 18(1), pp. 75-81, 2002.
3. AKIMOTO, M.; IIZUKA, M., KANEMATSU, R.; YOSHIDA, M.; TAKENAGA, K. Anticancer effect of ginger extract against pancreatic cancer cells mainly through reactive oxygen species-mediated autotic cell death. **PloS one**, 10(5), p.e 0126605. 2015.
4. AKINLEYE, A.; IRAGAVARAPU, C.; FURQAN, M.; CANG, S.; LIU, D. Novel agents for advanced pancreatic câncer. **Oncotarget**, vol. 6, no. 37, pp. 39521–39537, 2015.
5. ANDRADE-CARRERA, B.; CLARES, B.; NOÉ, V.; MALLANDRICH, M.; CALPENA, A.C.; GARCÍA, M.L.; GARDUÑO-RAMÍREZ, M.L. Cytotoxic evaluation of (2S)-5, 7-dihydroxy-6-prenylflavanone derivatives loaded PLGA nanoparticles against MiaPaCa-2 cells. **Molecules**, 22(9), p.1553. 2017.
6. AVENDAÑO, C.; MENÉNDEZ, J. C. General Aspects of Cancer Chemotherapy. **Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs**, 1–22. 2015.
7. AWALE, S.; LU, J.; KALAUNI, S. K.; KURASHIMA, Y.; TEZUKA, Y.; KADOTA, S.; ESUMI, H. Identification of arctigenin as an antitumor agent having the ability to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrient starvation. **Cancer research**, 66(3), pp.1751-1757. 2006.
8. BAILEY, P.; CHANG, D.K.; NONES, K.; JOHNS, A.L.; PATCH, A.M.; GINGRAS, M.C.; MILLER, D.K.; CHRIST, A.N.; BRUXNER, T.J.; QUINN, M.C.; NOURSE, C. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. **Nature**, 531(7592), p.47. 2016.
9. BAKKALI, F., AVERBECK, S., AVERBECK, D. AND IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils—a review. **Food and chemical toxicology**, 46(2), pp.446-475. 2008.
10. BAPTISTA, Ana Isabel Alves. **Inibidores de receptores dependentes de ciclina como terapêutica antitumoral**. Dissertação Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Setembro, 2013.
11. BATISTA, Ana Teresa Cunha. **A imunoterapia no tratamento do cancro**. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Setembro, 2016.
12. BELTRÃO, Daiene Martins. **Derivado hidantoínico 3,5-difenil-imidazolidina - 2,4 - diona com potencial antitumoral e antinociceptivo**. Tese de Doutorado. Universidade Federal da Paraíba, 2016.
13. BIANKIN, A.V.; WADDELL, N.; KASSAHN, K.S.; GINGRAS, M.C.; MUTHUSWAMY, L.B.; JOHNS, A.L.; MILLER, D.K.; WILSON, P.J.; PATCH, A.M.; WU, J.; CHANG, D.K. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. **Nature**, 491(7424), p.399. 2012.
14. BISTEAU, X.; CALDEZ, M. J.; KALDIS, P. The Complex Relationship between Liver Cancer and the Cell Cycle: A Story of Multiple Regulations. **Cancers**, v. 6, p. 79-111, 2014.
15. BOIN, C.; LAMBERT, S.; THOMANN, P.; et al. Maladie de Castleman: désensibilisation rapide après une réaction d'hypersensibilité au rituximab. **Revue de Medecine Interne**, v. 37, n. 6, p. 433–436, 2016.

16. BRANDÃO, H. N.; DAVID, J. P.; COUTO, R. D.; NASCIMENTO, J. A. P.; DAVID, J. M. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.
17. BRANDÃO, L. G. Tratamento cirúrgico do carcinoma epidermoide da cavidade oral e orofaringe no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP): perfil dos pacientes tratados e resultados oncológicos iniciais. **Revista Brasileira Cirurgia Cabeça Pescoço**, v. 41, n. 2, p. 53-57, 2012.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)**. Rio de Janeiro, RJ. 2018.
19. BRAY, F. The evolving scale and profile of cancer worldwide: much ado about everything. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**. 2015.
20. BRINDHA, E., RAJASEKARAN, R., ARUNA, P. KOTEESWARAN, D., GANESAN, S. High wavenumber Raman spectroscopy in the characterization of urinary metabolites of normal subjects, oral premalignant and malignant patients. **Speichtronic Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 171, p. 52-59, 2016.
21. BROWN, S.A.; SANDHU, N.; HERRMANN, J. 2015. Systems biology approaches to adverse drug effects: the example of cardio-oncology. **Nat. Rev. Clin. Oncol.** 12 (12), 718–731.
22. BU, H.Q.; LIU, D.L.; WEI, W.T.; CHEN, L.; HUANG, H.; LI, Y.; CUI, J.H. Oridonin induces apoptosis in SW1990 pancreatic cancer cells via p53-and caspase-dependent induction of p38 MAPK. **Oncology reports**, 31(2), pp.975-982. 2014.
23. CABRAL, C; PITA, J.R. **Alcaloides – Relevância na Farmácia e no Medicamento**. Ciclo de Exposições: Temas de Saúde, Farmácia e Sociedade. Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS 20). Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia. Coimbra. 2015. ISBN: 978-972-8627-59-1.
24. CALIXTO, J.B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e Cultura**, 55(3), pp.37-39. 2003.
25. CALIXTO-CAMPOS, C.; ZARPELON, A. C.; CORRÊA, M. A. B.; CARDOSO, R. D. R.; PINHO-RIBEIRO, F. A.; CECCHINI, R.; MOREIRA, E. G.; CRESPIGIO, J.; BERNARDY, C. C. F.; CASAGRANDE, R.; VERRI JR, W. A. The Ehrlich Tumor Induces Pain-Like Behavior in Mice: A Novel Model of Cancer Pain for Pathophysiological Studies and Pharmacological Screening. **BioMed Research International**, v. 2013, p 1-12, 2013.
26. CANDIDO, J.; HAGEMANN, T. Cancer-related inflammation. **Journal of clinical immunology**, v. 33, n. 1, p. 79-84, 2013.
27. CARLETTI, I.; BANAIGS, B.; AMADE, P. MATEMONE. A New Bioactive Bromine-Containing Oxindole Alkaloid from the Indian Ocean Sponge *Iotrochota p. urpurea*. **Journal of natural products**, 63(7), pp.981-983. 2000.
28. CEBORSKA, M. Structural investigation of the β -cyclodextrin complexes with chiral bicyclic monoterpenes – Influence of the functionality group on the host-guest stoichiometry. **Journal of Molecular Structure**, 1145, 204–210. 2017.
29. CHAFFER, C. L.; WEINBERG, R. A. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. **Science**, v. 331, n. 6024, p. 1559-1564, 2011.
30. CHANG, D.K.; GRIMMOND, S.M.; BIANKIN, A.V. Pancreatic cancer genomics. **Current opinion in genetics & development**, 24, pp.74-81. 2014.
31. CHANG, V.H.S.; YANG, D.H.A.; LIN, H.H.; PEARCE, G.; RYAN, C.A.; CHEN, Y.C. IbACP, a sixteen-amino-acid peptide isolated from *Ipomoea batatas* leaves, induces carcinoma cell apoptosis. **Peptides**, 47, pp.148-156. 2013.
32. CHARI, S.T.; KELLY, K.; HOLLINGSWORTH, M.A.; THAYER, S.P.; AHLQUIST, D.A.; ANDERSEN, D.K.; BATRA, S.K.; BRENTNALL, T.A.; CANTO, M.; CLEETER, D.F.;

- FIRPO, M.A. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. **Pancreas**, 44(5), p.693. 2015.
33. CHENG, H.Y.; TIAN, D.M.; TANG, J.S.; SHEN, W.Z.; YAO, X.S. Cardiac glycosides from the seeds of *Thevetia peruviana* and their pro-apoptotic activity toward cancer cells. **Journal of Asian natural products research**, 18(9), pp.837-847. 2016.
 34. CHICCA, A.; TEBANO, M.; ADINOLFI, B.; ERTUGRUL, K.; FLAMINI, G.; NIERI, P. Anti-proliferative activity of aguerin B and a new rare nor-guaianolide lactone isolated from the aerial parts of *Centaurea deflexa*. **European journal of medicinal chemistry**, 46(7), pp.3066-3070. 2011.
 35. COOPERMAN, A.M.; BRUCKNER, H.; SNADY, H.; HAMMERMAN, H.; FADER, A.; FELD, M.; GOLIER, F.; RUSH, T.; SIEGAL, J.; KASMIN, F.; COHEN, S. Cancer of the Pancreas—Actual 5, 10, and 20+ Year Survival: The Lucky and Fortunate Few. **Surgical Clinics of North America**, 98(1), pp.73-85. 2018.
 36. COSTA, A. M.; SILVA, V.V. Estratégias nanotecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, 5(2), pp.1-13, 2017.
 37. COSTA-LOTUFO, L. V.; MONTENEGRO, R. C.; ALVES, A. P. N. N.; MADEIRA, S. V. F.; PESSOA, C.; MORAES, M. E. A.; MORAES, M. O. A Contribuição dos Produtos Naturais como Fonte de Novos Fármacos Anticâncer: Estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará, **Revista Virtual Química**, Vol.2 No.1, pp.47-58, 2010.
 38. COUSSENS, L. M.; ZITVOGEL, L.; PALUCKA, A. K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? **Science**, v. 339, n. 6117, p. 286-291, 2013.
 39. CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: a continuing source of novel drug leads, **Biochim Biophys Acta**, v. 1830, n.6, p. 3670-95, 2013.
 40. DAY, D.; ARTA M. M.; ELAD S.; et al. From famine to feast: developing early-phase combination immunotherapy trials wisely. **Clin Cancer Res**, v. 23, p. 4980-4991, 2017.
 41. DE SOUZA, V.A.; NAKAMURA, C.V.; CORRÊA, A.G. Atividade antichagásica de lignanas e neolignanas. **Revista Virtual de Química**. Apr 28;4(3):197-207. 2012.
 42. DIAZ-MORALLI, S.; TARRADO-CASTELLARNAU, M.; MIRANDA, A.; CASCANTE, M. Targeting cell cycle regulation in cancer therapy. **Pharmacology & therapeutics**, v. 138, n. 2, p. 255-271, 2013.
 43. DOS SANTOS, D. S.; RODRIGUES, M. M. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. **Estação Científica (UNIFAP)**. Nov 6;7(3):29-35. 2017.
 44. DOS SANTOS, Mara Lamas. **Fitocompostos com atividade antineoplásica – paclitaxel e seus derivados**. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa, Faculdade Ciências da Saúde. Porto, 2013.
 45. DRAG, M.; SUROWIAK, P.; DRAG-ZALESINSKA, M.; DIETEL, M.; LAGE, H.; OLEKSYSZYN, J. Comparison of the cytotoxic effects of birch bark extract, betulin and betulinic acid towards human gastric carcinoma and pancreatic carcinoma drug-sensitive and drug-resistant cell lines. **Molecules**, 14(4), pp.1639-1651. 2009.
 46. DUCREUX, M.; CUHNA, A.S.; CARAMELLA, C.; HOLLEBECQUE, A.; BURTIN, P.; GOÉRE, D.; SEUFFERLEIN, T.; HAUSTERMANS, K.; VAN LAETHEM, J.L.; CONROY, T.; ARNOLD, D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, 26(suppl_5), pp.v56-v68. 2015.
 47. EDDERKAoui M, LUGEA A, HUI H, EIBL G, LU QY, MORO A, LU X, LI G, GO VL, PANDOL SJ. Ellagic acid and embelin affect key cellular components of pancreatic adenocarcinoma, cancer, and stellate cells. **Nutrition and cancer**. 1;65(8):1232-44. Nov 2013.

48. EDDERKAoui, M., ODINOKOVA, I., OHNO, I., GUKOVSKY, I., GO, V.L.W., PANDOL, S.J.; GUKOVSKAYA, A.S. Ellagic acid induces apoptosis through inhibition of nuclear factor κ B in pancreatic cancer cells. **World Journal of Gastroenterology**: WJG, 14(23), p.3672. 2008.
49. ESPOSITO, I.; HAEBERLE, L.; WIRTH M. Cancers of the Pancreas: Pathology and Genetics. **Reference Module in Biomedical Sciences**. 2018.
50. FERREIRA, M.D.L. **Terpenos: potenciais agentes quimioterapêuticos obtidos de fontes naturais usados contra o câncer de pulmão**. Graduação. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 2014.
51. FERREIRA, Vinicius Vercesi Almada Nogueira. **Inibição da transição de permeabilidade mitocondrial por cPTIO, um sequestrador de óxido nítrico**. Dissertação de Mestrado em Fisiopatologia Médica. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2013.
52. FITZMAURICE, C.; AKINYEMIJU, T.F.; AL LAMI, F.H.; ALAM, T.; ALIZADEH-NAVAEI, R.; ALLEN, C.; NAGHAVI, M. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study. *Jama*. **Oncol**. 2018.
53. FOROUZANFAR, M. H.; AFSHIN, A.; ALEXANDER, L.T.; ANDERSON, H.R.; BHUTTA, Z.A.; BIRYUKOV, S.; BRAUER, M.; BURNETT, R.; CERCY, K.; CHARLSON, F.J.; COHEN, A.J. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, 388(10053), pp.1659-1724. 2016.
54. GALATI, G.; TENG, S.; MORIDANI, M.Y.; CHAN, T.S.; O'BRIEN, P.J. Cancer chemoprevention and apoptosis mechanism induced by dietary polyphenolics. **Drug Metabol. DrugInteract.** 17,311–349. 2000.
55. GAO, D.; VELA, I.; SBONER, A.; IAQUINTA, P.J.; KARTHAUS, W.R.; GOPALAN, A.; DOWLING, C.; WANJALA, J.N.; UNDVALL, E.A.; ARORA, V.K.; WONGVIPAT, J. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. **Cell**, 159(1), pp.176-187. 2014.
56. GODONE, R.L.N., LEITÃO, G.M., ARAÚJO, N.B., CASTELLETTI, C.H.M., LIMA-FILHO, J.L. AND MARTINS, D.B.G. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 106, pp.14-34, 2018.
57. GOTTESMAN, M. M.; LAVI, O.; HALL, M. D.; GILLET, J. P. Toward a Better Understanding of the Complexity of Cancer Drug Resistance. **Rev. Pharmacol. Toxicol.**, 2016.
58. GUO, G.; YAO, G.; ZHAN, G.; HU, Y.; YUE, M.; CHENG, L.; LIU, Y.; YE, Q.; QING, G.; ZHANG, Y.; LIU, H. N-methylhemeanthidine chloride, a novel Amaryllidaceae alkaloid, inhibits pancreatic cancer cell proliferation via down-regulating AKT activation. **Toxicology and applied pharmacology**, 280(3), pp.475-483. 2014.
59. HAHN, D.; WON, D. H.; MUN, B.; KIM, H.; HAN, C.; WANG, W.; CHUN, T.; PARK, S.; YOON, D.; CHOI, H.; NAM, S. J. Cytotoxic scalarane sesterterpenes from a Korean marine sponge *Psammocinia* sp. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, 23(8), pp.2336-2339. 2013.
60. HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.
61. HARSHA, H.C.; KANDASAMY, K.; RANGANATHAN, P. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. **PLoS Med**. 6, e1000046. 2009.

62. HASANPOURGHADI, M.; PANDURANGAN, A.K.; MUSTAFA, M.R. Modulation of oncogenic transcription factors by bioactive natural products in breast cancer. **Pharmacological research**, 2017.
63. HAUSHEER, Frederick H. **Compositions and methods of use of compounds to increase cancer patient survival time**. U.S. Patent n. 9,320,760, 26 abr. 2016.
64. HUMPHRIS, J.L.; JOHNS, A.L.; SIMPSON, S.H.; COWLEY, M.J.; PAJIC, M.; CHANG, D.K.; NAGRIAL, A.M.; CHIN, V.T.; CHANTRILL, L.A.; PINESE, M.; MEAD, R.S. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. **Cancer**, 120(23), pp.3669-3675. 2014.
65. IOANNOU, E., ABDEL-RAZIK, A.F.; ZERVOU, M.; CHRISTOFIDIS, D.; ALEXI, X.; VAGIAS, C.; ALEXIS, M.N.; ROUSSIS, V. 5a,8a-Epidioxysterols from the gorgonian *Eunicella cavolini* and the ascidian *Trididemnum inarmatum*: Isolation and evaluation of their antiproliferative activity. **Steroids**. 74: 73–80. 2009.
66. ISHII, T.; HAYASHI, K.; HIDA, T.; YAMAMOTO, Y.; NOZAKI, Y. TAN-1813, a Novel Ras-Farnesyltransferase Inhibitor Produced by *Phoma* sp. **The Journal of antibiotics**, 53(8), pp.765-778. 2000.
67. ISRAEL, Y.; RACHMIEL, A.; ZIV, G.; NAGLER, R. Benign and Malignant Salivary Gland Tumors—Clinical and Demographic Characteristics. **Anticancer Research**, v. 36, n. 8, p. 4151-4154, 2016.
68. ITO, T.; RAKAINSA, S.K.; NISA, K.; MORITA, H. Three new abietane-type diterpenoids from the leaves of Indonesian *Plectranthus scutellarioides*. **Fitoterapia**, 127, pp.146-150. 2018.
69. IZUSHI, K., KATO, K., OGURA, T., KINOSHITA, T.; ESUMI, H. Remarkable tolerance of tumor cells to nutrient deprivation: possible new biochemical target for cancer therapy. **Cancer Research**, 60(21), pp.6201-6207. 2000.
70. JEIHOONI, A. K.; DINDARLOO, S. F.; HARSINI, P. A. Effectiveness of Health Belief Model on Oral Cancer Prevention in Smoker Men. **Journal of Cancer Education**, 2018.
71. KALIKS, R. A.; MATOS, T. F.; SILVA, V. A.; et al. Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. **Braz J Oncol**, v. 13, p. 1-12, 2017.
72. KAMISAWA, T.; WOOD, L.D.; ITOI, T.; TAKAORI, K. Pancreatic cancer. **The Lancet**, 388(10039), pp.73-85. 2016.
73. KAUR, H.; SHARMA, A. Biosensors: Recent Advancements in Tissue Engineering and Cancer Diagnosis. **Biosens J**, 4(131), p.2., 2015.
74. KHAZIR, J., MIR, B. A., PILCHER, L., RILEY, D. L. Role of plants in anticancer drug Discovery. **Phytochemistry Letters**, 7, 173–81, 2014.
75. KIM, E. J.; TIAN, F.; WOO, M. H. Asitrocin,(2,4)-cis- and trans-asitrocinones; novel bioactive mono-tetrahydrofuran acetogenins from *Asimina triloba* seeds. **J Nat Prod**, 63 (11) pp. 1503-1506. 2000.
76. KIMURA, Y.; OKUDA, H. Resveratrol isolated from *Polygonum cuspidatum* root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor-induced neovascularization in Lewis lung carcinoma-bearing mice. **The Journal of nutrition**. 1;131(6):1844-9. Jun 2001.
77. KTISTAKIS, N.T. In praise of M. Anselmier who first used the term “autophagie” in 1859. **Autophagy**, vol. 13, no. 12, (2015–2017). 2017.
78. KUMAR, V.; GURU, S.K.; JAIN, S.K.; JOSHI, P.; GANDHI, S.G.; BHARATE, S.B.; BHUSHAN, S.; BHARATE, S.S.; VISHWAKARMA, R.A. A chromatography-free isolation of rohitukine from leaves of *Dysoxylum binectariferum*: Evaluation for in vitro

- cytotoxicity, CDK inhibition and physicochemical properties. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, 26(15), pp.3457-3463. 2016.
79. LALLO, S.; LEE, S.; DIBWE, D.F.; TEZUKA, Y.; MORITA, H. A new polyoxygenated cyclohexane and other constituents from *Kaempferia rotunda* and their cytotoxic activity. **Natural product research**, 28(20), pp.1754-1759, 2014.
 80. LEE, N.H.; NIKFARJAM, M.; HE, H. Functions of the CXC ligand family in the pancreatic tumor microenvironment. **Pancreatology**. 2018.
 81. LEITE, C. A. V. G.; CALLADO, R. B.; RIBEIRO, R. A. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 8, n. 29, p. 130–142, 2012.
 82. LEONG, K.H. Antiplasmodial and antioxidant isoquinoline alkaloids from *Dehaasia longipedicellata*. **Planta medica**, 80(7), pp.599-603. 2014.
 83. LI, X., YOU, M., LIU, Y.J., MA, L., JIN, P.P., ZHOU, R., ZHANG, Z.X., HUA, B., JI, X.J., CHENG, X.Y. YIN, F., Reversal of the apoptotic resistance of non-small-cell lung carcinoma towards TRAIL by natural product toosendanin. **Scientific reports**, 7, p.42748. 2017.
 84. LIEBER, M., MAZZETTA, J., NELSON-REES, W., KAPLAN, M.; TODARO, G. Establishment of a continuous tumor-cell line (PANC-1) from a human carcinoma of the exocrine pancreas. **International Journal of Cancer**, 15(5), 741–747. 1975.
 85. LIM, S.; KALDIS, P. Cdk, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. **Development**, v. 140, n. 15, p. 3079-3093, 2013.
 86. LIN, X.; PENG, ZHANGXIAO.; CHANGQING. Review Potential Anti-Cancer Activities and Mechanisms of Costunolide and Dehydrocostuslacton. **Int. J. Mol. Sci.**, v.16, p.10888-10906, 2015.
 87. LIU, J.X., ZHANG, J.H., LI, H.H., LAI, F.J., CHEN, K.J., CHEN, H., LUO, J., GUO, H.C., WANG, Z.H.; LIN, S.Z. Emodin induces Panc-1 cell apoptosis via declining the mitochondrial membrane potential. **Oncology reports**, 28(6), pp.1991-1996, 2012.
 88. LIU, Q.; CHEN, W.; JIAO, Y.; HOU, J.; WU, Q.; LIU, Y.; QI, X. Pulsatilla saponin A, an active molecule from *Pulsatilla chinensis*, induces cancer cell death and inhibits tumor growth in mouse xenograft models. **Journal of surgical research**, 188(2), pp.387-395, 2014.
 89. LIU, X. X.; PILARINOU, E.; MC LAUGHLIN, J. L. Two novel bioactive adjacent bis-thf acetogenins from the leaves of *Annona glabra*. **Nat Prod Lett**, 14 (4) pp. 255-263, 2000.
 90. LIU, Y., H. YAN, K. WEN, J. ZHANG, T. XU, L. WANG, X. ZHOU, X. YANG. Identification of epidioxysterol from South China sea urchin *Tripneustes gratilla* Linnaeus and its cytotoxic activity. **Journal of Food Biochemistry**. 35: 932–938. 2011.
 91. LORENCE, A.; MEDINA-BOLIVAR, F.; NESSLER, C.L. Camptothecin and 10-hydroxycamptothecin from *Camptotheca acuminata* hairy roots. **Plant Cell Reports**, 22(6), pp.437-441. 2004.
 92. MARQUES, Ana Rita Pessoa. **Fitocompostos com atividade antineoplásica - ácido betulínico e derivados**. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 2016.
 93. MARQUES, J. P.; LOPES, G. C. Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas. **Revista Uningá Review**, 24(1). 2018.
 94. MARTINEZ, F. G.; CABRAL, L. S.; RUIZ, F. N. C. Genética molecular aplicada ao câncer não melanoma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 5, p. 405-419, 2016.

95. MATSUO, A. L.; TANAKA, A. S.; JULIANO, M. A.; RODRIGUES, E. G.; TRAVASSOS, L. R.. A novel melanoma-targeting peptide screened by 24 phage display exhibits antitumor activity. **Journal of Molecular Medicine**, 88(12), pp. 1255-1264. 2010.
96. MCLAUGHLIN, J. L.; HOPP, D. C. Selectively cytotoxic acetogenin compounds. **Purdue Research Foundation**, assignee. United States patent US 6,242,483. Jun 5. 2001.
97. MILENA, G.C.; MILAN, S.S.; EMINA, M.M.; ZORAN, D.M.; DRAGIC, D.B.; DANIJELA, M.C.; DRAGANA, S.D.; SNEZANA, D.M. Antiproliferative and proapoptotic activities of methanolic extracts from *Ligustrum vulgare* L. as an individual treatment and in combination with palladium complex. **Int. J. Mol. Sci.** 2012.13,2521–2534.
98. MORGADO-CARRASCO, D.; TERC, F.; ERTEKIN, S. S.; et al. FR-Inmunoterapia en el cáncer cutáneo avanzado Immunotherapy For Advanced Skin Cancer. **Actas dermosifiliográficas**, p. 1–4, 2018.
99. MOURIA M, GUKOVSKAYA AS, JUNG Y, BUECHLER P, HINES OJ, REBER HA, PANDOL SJ. Food-derived polyphenols inhibit pancreatic cancer growth through mitochondrial cytochrome C release and apoptosis. **International Journal of Cancer**.;98(5):761-9. Apr 10, 2002.
100. MUJUMDAR, N.; BANERJEE, S.; CHEN, Z.; SANGWAN, V.; CHUGH, R.; DUDEJA, V.; YAMAMOTO, M.; VICKERS, S.M.; SALUJA, A.K. Triptolide activates unfolded protein response leading to chronic ER stress in pancreatic cancer cells. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, 306(11), pp.G1011-G1020. 2014.
101. MUKHIJA, M., DHAR, K.L.; KALIA, A.N. Bioactive Lignans from *Zanthoxylum alatum* Roxb. stem bark with cytotoxic potential. **Journal of ethnopharmacology**,152(1), pp.106-112. 2014.
102. MÜLLER-COAN, B. G.; CAETANO, B. F. R.; PAGANO, J. S.; DE OLIVEIRA, D. E. Cancer Progression Goes Viral: The Role of Oncoviruses in Aggressiveness of Malignancies. **Trends in Cancer**, 2018.
103. MUN B, WANG W, KIM H, HAHN D, YANG I, WON DH, KIM EH, LEE J, HAN C, KIM H, EKINS M. Cytotoxic 5 α , 8 α -epidioxy sterols from the marine sponge *Monanchora* sp. **Archives of pharmacal research**. 38(1):18-25. Jan 1, 2015.
104. NASCIMENTO, M.S.J.; PEDRO, M.; CERQUEIRA, F.; BASTOS, M.; VIEIRA, L. M.; KIJOJA, A.; PINTO, M.M.M. Effect of natural 2,5-diaryl-3,4-dimethyl tetrahydrofuran lignans on complement activation, lymphocyte proliferation, and growth of tumor cell lines. **Pharm. Biol.** 42,449–453. 2004.
105. NGUYEN, H.X., NGUYEN, M.T., NGUYEN, N.T. AWALE, S. Chemical Constituents of Propolis from Vietnamese *Trigona minor* and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. **Journal of natural products**, 80(8), pp.2345-2352. 2017.
106. NGUYEN, H.X.; NGUYEN, M.T.T.; NGUYEN, T.A.; NGUYEN, N.Y.T.; PHAN, D.A.T.; THI, P.H.; NGUYEN, T.H.P.; DANG, P.H.; NGUYEN, N.T.; UEDA, J.Y.; AWALE, S. Cleistanthane diterpenes from the seed of *Caesalpinia sappan* and their antiausterity activity against PANC-1 human pancreatic cancer cell line. **Fitoterapia**, 91, pp.148-153. 2013.
107. NGUYEN, N.T., NGUYEN, M.T.T., NGUYEN, H.X., DANG, P.H., DIBWE, D.F., ESUMI, H.; AWALE, S. Constituents of the rhizomes of *Boesenbergia pandurata* and their antiausterity activities against the PANC-1 human pancreatic cancer line. **Journal of natural products**, 80(1), pp.141-148. 2017.

108. NOBILI, S.; LIPPI, D.; WITORT, E.; DONNINI, M.; BAUSI, L.; MINI, E.; CAPACCIOLI, S. Natural compounds for cancer treatment and prevention. **Pharmacological research**, 59(6), pp.365-378. 2009.
109. NOLEN, B.; BRAND, R.; PROSSER, D. Prediagnostic serum biomarkers as early detection tools for pancreatic cancer in a large prospective cohort study. **PLoS One**, 9. 2014.
110. OCHOA, M. C.; MINUTE, L.; RODRIGUEZ, I.; et al. Antibody-dependent cell cytotoxicity: Immunotherapy strategies enhancing effector NK cells. **Immunology and Cell Biology**, v. 95, n. 4, p. 347–355, 2017.
111. ORANGI, M. et al. Cytotoxic and apoptotic activities of methanolic subfractions of *Scrophularia oxysepala* against human breast cancer cell line. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, n. 3, p. 1-10, 2016.
112. OUYANG, D.Y.; ZENG, L.H.; PAN, H.; XU, L.H.; WANG, Y.; LIU, K.P.; HE, X.H. Piperine inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and autophagy. **Food and chemical toxicology**, 60, pp.424-430, 2013.
113. PADILHA, W. W. N. Atividade antibacteriana de Óleos Essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v. 16, n. 2 supl.1, p. 372-377, 2014.
114. PAES, M.M.; VEGA, M.R.G.; CORTES, D.; KANASHIRO, M.M. Potencial Citotóxico das Acetogeninas do Gênero *Annona*. **Revista Virtual de Química**, 8(3), pp.945-980. 2016.
115. PAN MH, HUANG YT, CHANG CI, HO CT, PAN BS. Apoptotic-inducing epidioxysterols identified in hard clam (*Meretrix lusoria*). **Food chemistry**. 102(3):788-95. Jan 1, 2007.
116. PATIL, J.R.; JAYAPRAKASHA, G.K.; MURTHY, K.C.; CHETTI, M.B.; PATIL, B.S. Characterization of *Citrus aurantifolia* bioactive compounds and their inhibition of human pancreatic cancer cells through apoptosis. **Microchemical Journal**, 94(2), pp.108-117. 2010.
117. PEI, Z.; FU, W.; WANG, G. A natural product toosendanin inhibits epithelial-mesenchymal transition and tumor growth in pancreatic cancer via deactivating Akt/mTOR signaling. **Biochemical and biophysical research communications**. Nov 4;493(1):455-60. 2017.
118. PETTIT, G. R.; COLLINS, J. C.; KNIGHT, J. C.; HERALD, D. L.; NIEMAN, R. A.; WILLIAMS, M. D.; PETTIT, R. K. Antineoplastic Agents. 485. Isolation and Structure of Cribrostatin 6, a Dark Blue Cancer Cell Growth Inhibitor from the Marine Sponge *Cribrorhynchus* sp., 1a. **Journal of natural products**, 66(4), 544-547. 2003.
119. PETTIT, G. R.; LIPPERT III, J. W.; HERALD, D. L.; HAMEL, E.; PETTIT, R. K. Antineoplastic agents. Asymmetric synthesis and evaluation of the combretastatin a-1 sar probes (1s, 2s)- and (1r,2r)- dihydroxy-1-(2',3'-dihydroxy-4'-methoxyphenyl)-2-(3'',4'',5''-trimethoxyphenyl)-ethane. **J Nat Prod**. v.63 (7) pp. 969-974. 2000.
120. PETTIT, G. R.; NUMATA, A.; CRAGG, G. M.; HERALD, D. L.; TAKADA, T.; IWAMOTO, C.; RIESEN, R.; SCHMIDT, J. M.; DOUBEK, D. L.; GOSWAMI, A. Isolation and structures of schleichera-statins 1-7 and schleichols 1 and 2 from the teak forest medicinal tree *Schleichera oleosa*. **J Nat Prod**, 63 (1) pp. 72-78, 2000.
121. PETTIT, G.R.; MELODY, N. Antineoplastic agents. 527. Synthesis of 7-deoxynarcistatin, 7-deoxy-trans-dihydronarcistatin, and trans-dihydronarcistatin 1. **Journal of natural products**, 68(2), pp.207-211. 2005.
122. PICKUP, M. W.; MOUW, J. K.; WEAVER, V. M. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. **Embo Reports**, v. 15, n. 12, p. 1243-1253, 2014.

123. PINTO-GARCIA, L.; EFFERTH, T.; TORRES, A.; HOHEISEL, J.D.; YOUNS, M. Berberine inhibits cell growth and mediates caspase-independent cell death in human pancreatic cancer cells. **Planta medica**, 76(11), pp.1155-1161. 2010.
124. POLIREDDY, K.; CHEN, Q. Cancer of the pancreas: molecular pathways and current advancement in treatment. **Journal of Cancer**, 7(11), p.1497. 2016.
125. PRABHU, V. V.; DEVARAJ, N. Tirocina Quinase do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico: um Alvo Potencial no Tratamento do Carcinoma Pulmonar de Células Não Pequenas. **J Environ Pathol Toxicol Oncol**, v. 36, p. 151-158, 2017.
126. QIAO, Y.; XU, Q.; HU, Z.; LI, X.N.; XIANG, M.; LIU, J.; HUANG, J.; ZHU, H.; WANG, J.; LUO, Z.; XUE, Y. Diterpenoids of the Cassane Type from *Caesalpinia decapetala*. **Journal of natural products**, 79(12), pp.3134-3142. 2016.
127. RAJ, L.; IDE, T.; GURKAR, A.U.; FOLEY, M.; SCHENONE, M.; LI, X.; TOLLIDAY, N.J.; GOLUB, T.R.; CARR, S.A.; SHAMJI, A.F.; STERN, A.M. Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS. **Nature**, 475(7355), p.231. 2011.
128. RANGARAJAN, P.; SUBRAMANIAM, D.; PAUL, S.; KWATRA, D.; PALANIYANDI, K.; ISLAM, S.; HARIHAR, S.; RAMALINGAM, S.; GUTHEIL, W.; PUTTY, S.; PRADHAN, R. Crocetin acid inhibits hedgehog signaling to inhibit pancreatic cancer stem cells. **Oncotarget**, 6(29), p.27661. 2015.
129. REINISALO, M., KÄRLUND, A., KOSKELA, A., KAARNIRANTA, K., & KARJALAINEN, R. O. Polyphenol Stilbenes: Molecular Mechanisms of Defence against Oxidative Stress and Aging-Related Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 1–24. 2015.
130. RISS, T. L.; MORAVEC, R. A.; NILES, A. L.; DUELLMAN, S.; BENINK, H. A.; WORZELLA, T. J.; MINOR, L. Cell Viability Assays. **Assay Guidance Manual**. May 1, 2013
131. RUSSO, M.; RUSSO, G.L. Autophagy inducers in cancer. **Biochemical pharmacology**, 153, pp.51-61. 2018.
132. SAFARZADEH, E.; SHOTORBANI, S.S.; BARADARAN, B. Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. **Advanced pharmaceutical bulletin**, 4(Suppl 1), p.421, 2014.
133. SAFE, S.; KASIAPPAN, R. Natural products as Mechanism-based anticancer agents: Sp. transcription factors as targets. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 11, p. 1723-1732, 2016.
134. SAGAR, G.; SAH, R.P.; JAVEED, N.; DUTTA, S.K.; SMYRK, T.C.; LAU, J.S.; GIORGADZE, N.; TCHKONIA, T.; KIRKLAND, J.L.; CHARI, S.T. MUKHOPADHYAY, D. Pathogenesis of pancreatic cancer exosome-induced lipolysis in adipose tissue. **Gut**, pp.gutjnl-2014. 2015.
135. SÁNCHEZ, J.; ESCUÍN, D. C. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. **Archivos de Bronconeumología**, 2017.
136. SARMA, N.S., M.S. KRISHNA, S.K. GOUSE PASHA, T.S. PRAKASA RAO, Y. VENKATESWARLU, P.S. PARAMESWARAN. Marine metabolites: The sterols of soft coral. **Chemical Reviews**. 109: 2803–2828. 2009.
137. SEKI, T.; KOKURYO, T.; YOKOYAMA, Y.; SUZUKI, H.; ITATSU, K.; NAKAGAWA, A.; MIZUTANI, T.; MIYAKE, T.; UNO, M.; YAMAUCHI, K.; NAGINO, M. Antitumor effects of α -bisabolol against pancreatic cancer. **Cancer science**, 102(12), pp.2199-2205. 2011.
138. SHAH, U., SHAH, R., ACHARYA, S., ACHARYA, N. Novel anticancer agents from plant sources. **Chinese Journal of Natural Medicines**, 11, 16–23. 2013.

139. SHAMOTO, T.; MATSUO, Y.; SHIBATA, T.; TSUBOI, K.; NAGASAKI, T.; TAKAHASHI, H.; FUNAHASHI, H.; OKADA, Y.; TAKEYAMA, H. Zerumbone inhibits angiogenesis by blocking NF- κ B activity in pancreatic cancer. **Pancreas**, 43(3), pp.396-404. 2014.
140. SHAW, V.; LANE, B.; JENKINSON, C. Serum cytokine biomarker panels for discriminating pancreatic cancer from benign pancreatic disease. **Mol. Cancer**, 13. 2014.
141. SHI, Y.L.; LI, M.F. Biological effects of toosendanin, a triterpenoid extracted from Chinese traditional medicine. **Prog. Neurobiol.** 82. 1e10. 2007.
142. SHI, Y.L.; WANG, W.P. Biological effects of toosendanin, an active ingredient of herbal vermifuge in Chinese traditional medicine. **Sheng li xue bao: [Acta physiologica Sinica]**, 58(5), pp.397-406. 2006.
143. SHIN, K., J. CHIN, D. HAHN, J. LEE, H. HWANG, D.H. WON, J. HAM, H. CHOI, E.S. KANG, H. KIM, M.K. JU, S.-J. NAM; H. KANG. Sterols from a soft coral, *Dendronephthya gigantea* as farnesoid X-activated receptor antagonists. **Steroids**. 2012. 77:355–359.
144. SIDDIQUI, I. A., SANNA, V., AHMAD, N., SECHI, M., MUKHTAR, H. RESveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**. P. 1-12, 2015.
145. SILVA, G.L.; CUI, B.; CHÁVEZ, D.; YOU, M.; CHAI, H.B.; RASOANAIVO, P.; LYNN, S.M.; O'NEILL, M.J.; LEWIS, J.A.; BESTERMAN, J.M.; MONKS, A. Modulation of the Multidrug-Resistance Phenotype by New Tropane Alkaloid Aromatic Esters from *Erythroxylum p. erillei*. **Journal of natural products**, 64(12), pp.1514-1520. 2001.
146. SIMÕES, C. M. O. et al. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFSC e UFRGS, 2007.
147. SINGH, D.; UPADHYAY, G.; SRIVASTAVA, R.K.; SHANKAR, S. Recent advances in pancreatic cancer: biology, treatment, and prevention. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, 1856(1), pp.13-27. 2015.
148. SINGH, N.; KRISHNAKUMAR, S.; KANWAR, R.K.; CHEUNG, C.H.A.; KANWAR, J.R. Clinical aspects for survivin: a crucial molecule for targeting drug-resistant cancers. **Drug discovery today**, 20(5), pp.578-587, 2015.
149. SINGH, S. R. Cancer stem cells: Recent developments and future prospects. **Cancer letters**, v. 338, p. 1-2, 2013.
150. SMITH, M. T., GUYTON, K. Z., GIBBONS, C. F., FRITZ, J. M., PORTIER, C. J., RUSYN, I., DEMARINI, D. M., CALDWELL, J. C., KAVLOCK, R. J., HECHT, S. S., BUCHER, J. R., STEWART, B. W., BANN, R. A. COGLIANO, V. J., STRAIF, K. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. **Environmental Health Perspectiver**, v 124, p 713-722, 2016.
151. SOBOLEV VS, HORN BW, POTTER TL, DEYRUP ST, GLOER JB. Production of stilbenoids and phenolic acids by the peanut plant at early stages of growth. **Journal of agricultural and food chemistry**. May 17;54(10):3505-11. 2006.
152. SON, J.K.; KIM, D.H.; WOO, M.H. Two New Epimeric Pairs of Acetogenins Bearing a Carbonyl Group from *Annona cherimolia* Seeds. **Journal of natural products**, 66(10), pp.1369-1372. 2003.
153. SON, M.K., JUNG, K.H., LEE, H.S., LEE, H., KIM, S.J., YAN, H.H., RYU, Y.L.; HONG, S.S. SB365, Pulsatilla saponin D suppresses proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells. **Oncology reports**, 30(2), pp.801-808. 2013.

154. SOUHO, T.; LAMBONI, L.; XIAO, L.; YANG, G. Cancer hallmarks and malignancy features: Gateway for improved targeted drug delivery. **Biotechnology advances**. 2018.
155. SOUZA, M. V. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 308-312, 2004.
156. SRIVASTAVA, V., NEGI, A.S., KUMAR, J. K., GUPTA, M. M., KHANUJA, S. P. S., Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 13, 5892–5908. 2005.
157. STAN, S. D.; SINGH, S. V.; BRAND, R. E. Chemoprevention strategies for pancreatic cancer. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, vol. 7, no. 6, pp. 347–356, 2010.
158. SU, Z.; WANG, P.; YUAN, W.; LI, S. Flavonoids and 3-Arylcoumarin from *Pterocarpus soyauxii*. **Planta medica**, 79(06), pp.487-491, 2013.
159. TACAR, O.; SRIAMORNSAK, P.; DASS, C. R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, n. 2, p. 157-170, 2013.
160. TAKEI T, YOSHIDA M, OHNISHI-KAMEYAMA M, KOBORI M. Ergosterol peroxide, an apoptosis-inducing component isolated from *Sarcodon aspratus* (Berk.) S. Ito. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**. Jan 1;69(1):212-5. 2005.
161. THORLEY, A.; TETLEY, T. D. New perspectives in nanomedicine. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 140, p. 176-185, 2013.
162. TIAN, F.; MC LAUGHLIN, J. L. Bioactive flavonoids from the black locust tree, *Robinia pseudoacacia*. **Pharmaceutical Biol**, 38 (3) pp. 229-234. 2000.
163. TORRES, M.P.; PONNUSAMY, M.P.; CHAKRABORTY, S.; SMITH, L.M.; DAS, S.; ARAFAT, H.A.; BATRA, S.K. Effects of thymoquinone in the expression of mucin 4 in pancreatic cancer cells: implications for the development of novel cancer therapies. **Molecular cancer therapeutics**, pp.1535-7163. 2010.
164. TSANG, S.W.; BIAN, Z.X. Anti-fibrotic and anti-tumorigenic effects of rhein, a natural anthraquinone derivative, in mammalian stellate and carcinoma cells. **Phytotherapy research**, 29(3), pp.407-414, 2015.
165. VERVOORT, H.; FENICAL, W.; EPIFANIO, R. D. A. Tamandarins A and B: new cytotoxic depsipeptides from a brazilian ascidian of the family didemnidae. **J Org Chem**, 65 (3) pp. 782-792, 2000.
166. VIANA, A.R.; MARZARI, J.; WERGUTZ, J.; KRAUSE, L.M.F. Produtos bioativos na prevenção e no tratamento do câncer, em especial o melanoma. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, 18(3), pp.511-528, 2017.
167. VINCENT, T.L.; GATENBY, R.A. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis. **International journal of oncology**, 32(4), pp.729-737, 2008.
168. WADDELL, N.; PAJIC, M.; PATCH, A.M.; CHANG, D.K.; KASSAHN, K.S.; BAILEY, P.; JOHNS, A.L.; MILLER, D.; NONES, K.; QUEK, K.; QUINN, M.C. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. **Nature**, 518(7540), p.495. 2015.
169. WANG, W.; LUO, J.; LIANG, Y.; LI, X. Echinacoside suppresses pancreatic adenocarcinoma cell growth by inducing apoptosis via the mitogen activated protein kinase pathway. **Molecular medicine reports**, 13(3), pp.2613-2618. 2016.
170. WIN, N. N.; AWALE, S.; ESUMI, H.; TEZUKA, Y.; KADOTA, S. Novel anticancer agents, kayeassamins A and B from the flower of *Kayea assamica* of Myanmar. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 18(16), 4688–4691. 2008.

171. WINGREN, C.; SANDSTROM, A.; SEGERSVARD, R. Identification of serum biomarker signatures associated with pancreatic cancer. **Cancer Res.** 72, 2481–2490, 2012.
172. WOLFF, R.A.; CRANE, C.H.; LI, D.; EVANS, D.B.; MAITRA, A.; TSAI, S. Neoplasms of the exocrine pancreas. **Holland-Frei Cancer Medicine**, pp.1-27. 2016.
173. WOO, M. H.; CHUNG, S. O.; KIM, D. H. Asitriolobins C and D; two new cytotoxic mono-tetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Asimina triloba* seeds. **Bioorg Med Chem**, 8 (1) pp. 285-290. 2000.
174. XIAO, M.; FENG, Y.; LIU, C.; ZHANG, Z. Prognostic values of long noncoding RNA PVT1 in various carcinomas: An updated systematic review and meta-analysis. **Cell Proliferation**, e12519. 2018.
175. XUE, K.; GU, J.J.; ZHANG, Q.; MAVIS, C.; ILIZALITURRI, F.J.H.; CZUCZMAN, M. S.; GUO, Y. Vorinostat, a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, promotes cell cycle arrest and resensitizes rituximab and chemoresistant lymphoma cells to chemotherapy agents. **J Cancer Res Clin Oncol**, v.142, p.379-87, 2015.
176. YING, J. E.; ZHU, L. M.; LIU, B. X. Developments in metastatic pancreatic cancer: is gemcitabine still the standard?. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 18, no. 8, pp. 736–745, 2012.
177. YOUNS, M.; ELKHOELY, A.; KAMEL, R. The growth inhibitory effect of gambogic acid on pancreatic cancer cells. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, 391(5), pp.551-560. 2018.
178. YUE, Q.; GAO, G.; ZOU, G.; YU, H.; ZHENG, X. Natural products as adjunctive treatment for pancreatic cancer: recent trends and advancements. **BioMed Research International**, 2017.
179. ZHANG, Y.; CHEN, A. Y.; LI, M.; CHEN, C.; YAO, Q. Ginkgo biloba Extract Kaempferol Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells. **Journal of Surgical Research**, 148(1), 17–23. 2008.
180. ZHAO, M.; LAU, S.T.; LEUNG, P.S.; CHE, C.T.; LIN, Z.X. Seven quassinoids from *Fructus Bruceae* with cytotoxic effects on pancreatic adenocarcinoma cell lines. **Phytotherapy Research**, 25(12), pp.1796-1800. 2011.
181. ZHAO, Y.; DONG, Q.; LI, J.; ZHANG, K.; QIN, J.; ZHAO, J.; SUN, Q.; WANG, Z.; WARTMANN, T.; JAUCH, K.W.; NELSON, P.J. Targeting cancer stem cells and their niche: perspectives for future therapeutic targets and strategies. In **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press. August, 2018.
182. ZHENG, B.L.; KIM, C.H.; HE, K.; ZHENG, Q.Y. Pure World Botanicals Inc. Products comprising trihydroxystilbenes and derivatives thereof and methods for their manufacture and use. **United States patent US 6,361,815**. 2002.
183. ZHENG, W.; LU, S.; CAI, H.; KANG, M.; QIN, W.; LI, C.; WU, Y. Deguelin inhibits proliferation and migration of human pancreatic cancer cells in vitro targeting hedgehog pathway. **Oncology letters**, 12(4), pp.2761-2765. 2016.
184. ZHOU, X.; WANG, J. L.; SONG, LU J. Y. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. **Cell**, v. 142, n. 4, p. 531-543, 2010.